



UNIVERSIDADE DE LISBOA
Faculdade de Medicina Veterinária

IDENTIFICAÇÃO E ANÁLISE DE VARIÁVEIS COM INFLUÊNCIA NO INTERVALO LIVRE
DE DOENÇA PÓS-CIRÚRGICO EM NEOPLASIAS MALIGNAS ORAIS NO CÃO –
UM ESTUDO RETROSPETIVO.

GONÇALO GOMES FERREIRA MARQUES PEDREIRA

CONSTITUIÇÃO DO JÚRI

Doutora Maria da Conceição da Cunha e
Vasconcelos Peleteiro
Doutor Luis Lavadinho Telo da Gama
Doutora Lisa Alexandra Pereira Mestrinho

ORIENTADOR

Doutora Lisa Alexandra Pereira Mestrinho

2019
LISBOA



UNIVERSIDADE DE LISBOA
Faculdade de Medicina Veterinária

IDENTIFICAÇÃO E ANÁLISE DE VARIÁVEIS COM INFLUÊNCIA NO INTERVALO LIVRE
DE DOENÇA PÓS-CIRÚRGICO EM NEOPLASIAS MALIGNAS ORAIS NO CÃO –
UM ESTUDO RETROSPETIVO.

GONÇALO GOMES FERREIRA MARQUES PEDREIRA

DISSERTAÇÃO DE MESTRADO INTEGRADO EM MEDICINA VETERINÁRIA

CONSTITUIÇÃO DO JÚRI

Doutora Maria da Conceição da Cunha e
Vasconcelos Peleteiro

Doutor Luis Lavadinho Telo da Gama

Doutora Lisa Alexandra Pereira Mestrinho

ORIENTADOR

Doutora Lisa Alexandra Pereira Mestrinho

2019
LISBOA

Doobie, o melhor cão de sempre

Agradecimentos

À Clarisse, que mudou a minha vida.

À minha família, por tudo.

À Prof. Lisa, por todo o conhecimento partilhado tanto durante as aulas, como durante o estágio. Pela ajuda e apoio incansável, e disponibilidade inigualável para que esta dissertação fosse feita.

À Toja, a melhor roommate do mundo.

A todos os estagiários, médicos, enfermeiros e restantes funcionários do HEV, com quem partilhei o estágio.

A todos os meus amigos

Identificação e análise de variáveis com influência no intervalo livre de doença pós-cirúrgico de neoplasias malignas orais no cão – um estudo retrospectivo

Resumo

A cavidade oral é a quarta localização anatômica mais comum no cão para o desenvolvimento de cancro. As neoplasias malignas não odontogênicas caninas mais comuns são, por ordem decrescente de prevalência, o melanoma maligno, o carcinoma espinocelular, o fibrossarcoma e o osteossarcoma. A maioria são tumores com comportamento invasivo, podendo ocorrer metastização, sendo a excisão cirúrgica com amplas margens a abordagem terapêutica mais rápida, económica e eficaz. Massas com maior dimensão e com localização caudal apresentam pior prognóstico. Apesar das melhorias nas técnicas de diagnóstico e na abordagem terapêutica que se tem visto ao longo das últimas décadas, continua a haver uma grande taxa de recidiva e mortalidade nestas neoplasias devido à dificuldade de deteção destas e em conseguir uma excisão cirúrgica completa.

Neste estudo retrospectivo o objetivo foi estudar que variáveis clínicas e histopatológicas influenciam o prognóstico de 43 cães com neoplasias orais malignas submetidas a cirurgia associada ou não a quimioterapia. Não houve predisposição de género, a idade mediana foram 10 anos, a localização mais frequente foi a maxilar caudal, o tipo histológico mais prevalente foi o carcinoma espinocelular, a taxa de recidiva local foi de 32,5%, 17 casos tinham margens contaminadas e a taxa de mortalidade foi de 48,8% ao fim de 3 anos de acompanhamento. Foi identificada associação do intervalo livre de doença com o tipo histológico, o estado das margens histológicas, o tamanho e a localização tumorais.

Palavras-chave

Cão, neoplasia oral, margens cirúrgicas, recidiva local, intervalo livre de doença, fatores de prognóstico

Abstract

The oral cavity is the fourth most common anatomical location in the dog for the development of cancer. The most common non odontogenic oral malignant neoplasms are, by decreasing prevalence, the malignant melanoma, squamous cell carcinoma, fibrosarcoma and osteosarcoma. Most are tumours with invasive behaviour, metastasis may occur, and surgical excision with wide margins is the fastest, most economical and effective therapeutic approach. Larger masses with caudal location have worst prognosis. Despite the improvements in diagnostic techniques and therapeutic approaches that have been seen over the last decades, there is still a high rate of recurrence and mortality in these cancers due to the difficulty in detecting them and achieving complete surgical excision.

In this retrospective study the objective was to study which clinical and histopathological variables influence the prognosis of 43 dogs with malignant oral neoplasms submitted to surgery associated or not with chemotherapy. There was no gender predisposition, the median age was 10 years, the most frequent location was in the maxilla and caudal, the most prevalent histological type was squamous cell carcinoma, the local recurrence rate was 32.5%, 17 cases had contaminated margins and the mortality rate was 48.8%. An association was identified between disease-free interval and histological type, completeness of histological margins, tumour size and location.

Keywords

Dog, oral neoplasia, surgical margins, local recurrence, disease-free interval, prognostic factors

Índice geral

Agradecimentos	ii
Resumo	iii
Abstract	iv
Índice geral	v
Lista de figuras	vi
Lista de tabelas.....	vi
Lista de abreviaturas e siglas.....	vii
I. REVISÃO BIBLIOGRÁFICA.....	1
1. Introdução.....	1
2. Diagnóstico.....	3
2.1. Estadiamento.....	4
3. Tratamento de neoplasias orais.....	6
3.1. Cirurgia	6
3.1.1. Margens	7
3.1.2. Avaliação histológica das margens.....	8
4. Neoplasias orais em cães.....	9
4.1. Melanoma maligno.....	9
4.2. Carcinoma Espinocelular	10
4.3. Fibrossarcoma	12
4.4. Osteossarcoma	14
II – ESTUDO EXPERIMENTAL.....	17
1. Objetivo do estudo.....	17
2. Materiais e Métodos	17
2.1. Amostragem	17
2.2. Variáveis	18
2.3. Processamento da amostra.....	19
2.4. Análise estatística dos dados	19
3. Resultados.....	21
3.1. Caracterização da amostra.....	21
3.2. Análise das variáveis associadas ao intervalo livre de doença.....	22
3.2.1. Intervalo livre de doença da amostra.....	22
3.2.2. Intervalo livre de doença da amostra por grupo etário	23
3.2.3. Intervalo livre de doença da amostra por género	24
3.2.4. Intervalo livre de doença da amostra por margens	25
3.2.5. Intervalo livre de doença da amostra por tamanho tumoral	26
3.2.6. Intervalo livre de doença da amostra por presença de invasão óssea	27
3.2.7. Intervalo livre de doença da amostra por localização tumoral	28
3.2.8. Intervalo livre de doença da amostra por método radiológico utilizado.....	30
3.2.9. Intervalo livre de doença da amostra por tipo histológico.....	31
3.2.10. Intervalo livre de doença da amostra por utilização de quimioterapia adjuvante	33
3.3. Descrição do tempo de sobrevida da amostra.....	34
3.4. Análise de independência de variáveis clínicas e histopatológicas	34
3.4.1. Recidiva local	34
3.4.2. Margens	35
4. Discussão	36
5. Conclusão	42
Bibliografia	43
Anexos.....	50

Lista de figuras

Figura 1 – Curva de Kaplan-Meier do intervalo livre de doença para 43 casos de neoplasia oral maligna.	23
Figura 2 - Curvas de Kaplan-Meier do intervalo livre de doença para 21 cães com idade inferior a 10 anos e 22 cães com idade igual ou superior a 10 anos.	24
Figura 3 - Curvas de Kaplan-Meier do intervalo livre de doença para 27 machos e 16 fêmeas.	25
Figura 4 – Curvas de Kaplan-Meier de 26 cães com margens limpas e 17 cães com margens contaminadas.	26
Figura 5 - Curvas de Kaplan-Meier de 4 cães com tumores T1, 23 com tumores T2 e 16 com tumores T3.	27
Figura 6 – Curvas de Kaplan-Meier do intervalo livre de doença de 30 casos de presença e 13 de ausência de sinais de invasão óssea.	28
Figura 7– Curvas de Kaplan-Meier do intervalo livre de doença de 43 casos de neoplasia oral maligna de acordo com a localização tumoral.....	30
Figura 8 – Curvas de Kaplan-Meier do intervalo livre de doença de 30 casos submetidos a TC e 13 casos submetidos a radiografia.....	31
Figura 9 – Curvas de Kaplan-Meier do intervalo livre de doença de 43 casos de neoplasia oral maligna de acordo com o tipo histológico do tumor.	32
Figura 10 – Curvas de Kaplan-Meier do intervalo livre de doença de 15 casos onde se utilizou quimioterapia adjuvante e 28 casos onde não se recorreu a quimioterapia adjuvante.	34

Lista de tabelas

Tabela 1 – Tumores mais comuns da orofaringe do cão e do gato	2
Tabela 2 – Classificação TNM para tumores orais em animais domésticos (Owen, 1980)...	5
Tabela 3 – Localização anatômica dos tumores orais malignos identificados em 43 casos.	21
Tabela 4 – Distribuição de 43 casos por três categorias de diâmetro de eixo	21
Tabela 5 – Sistematização dos casos, recidiva e mediana do ILD de acordo com as margens histológicas.....	25
Tabela 6 - Sistematização dos eventos primeira e última recidiva, probabilidade de permanecer livre de doença um ano após a cirurgia e o número de dias livres de doença de acordo com as margens histológicas.	25
Tabela 7 – Sistematização dos casos, recidiva e mediana do ILD de acordo com o tamanho tumoral.....	26
Tabela 8 – Sistematização dos eventos primeira e última recidiva, probabilidade de permanecer livre de doença um ano após a cirurgia e o número de dias livres de doença de acordo com o tamanho tumoral.	27
Tabela 9 – Sistematização dos casos, recidiva e mediana do ILD de acordo com a presença de invasão óssea.	27

Tabela 10 – Sistematização dos eventos primeira e última recidiva, probabilidade de permanecer livre de doença um ano após a cirurgia e o número de dias livres de doença de acordo com a presença de invasão óssea.	28
Tabela 11 – Sistematização dos casos, recidiva e mediana do ILD de acordo com a localização tumoral.....	29
Tabela 12 – Sistematização dos eventos primeira e última recidiva, probabilidade de permanecer livre de doença um ano após a cirurgia e o número de dias livres de doença de acordo com a localização tumoral.	29
Tabela 13 – Sistematização dos casos, recidiva e mediana do ILD de acordo com o método radiológico utilizado.	30
Tabela 14 – Sistematização dos eventos primeira e última recidiva, probabilidade de permanecer livre de doença um ano após a cirurgia e o número de dias livres de doença de acordo com o método radiológico utilizado.	30
Tabela 15 – Sistematização dos casos, recidiva e mediana do ILD de acordo com o tipo histológico do tumor.....	31
Tabela 16 – Sistematização dos eventos primeira e última recidiva, probabilidade de permanecer livre de doença um ano após a cirurgia e o número de dias livres de doença de acordo com tipo histológico do tumor.....	32
Tabela 17 – Sistematização dos casos, recidiva e mediana do ILD de acordo com a utilização de quimioterapia adjuvante.	33
Tabela 18 – Sistematização dos eventos primeira e última recidiva, probabilidade de permanecer livre de doença um ano após a cirurgia e o número de dias livres de doença de acordo com a utilização de quimioterapia adjuvante.	33
Tabela 19 – Valores de p para o teste de independência de qui-quadrado de Pearson entre recidiva local e 9 variáveis clínicas e histopatológicas.	35
Tabela 20 – Valores de p para o teste de independência de qui-quadrado de Pearson entre margens e 7 variáveis clínicas e histopatológicas.	35

Lista de abreviaturas e siglas

ADN – Ácido desoxirribonucleico
MM – Melanoma Maligno
CE – Carcinoma Espinocelular
FS – Fibrossarcoma
OS – Osteossarcoma
LM – Linfonodos mandibulares
LRF – Linfonodos Retrofaríngeos
TC – Tomografia computadorizada
OMS – Organização Mundial de Saúde
MHLT – Margem histológica livre de tumor
TSM – Tempo de sobrevivência médio
ILD – Intervalo livre de doença
TS – Tempo de sobrevida

I. REVISÃO BIBLIOGRÁFICA

1. Introdução

O cancro é uma doença considerada genética, resultando de alterações no ácido desoxirribonucleico (ADN) que desregulam a estrutura ou função génica (Dobson, Samuel, Milstein, Rogers, & Wood, 2002; Adams, Evans, Sampson, & Wood, 2010). Existe uma taxa de erro inerente à replicação de ADN sendo por isso possível desenvolverem-se mutações que conduzam a transformação neoplásica. Consequentemente, todos os organismos multicelulares têm elevada probabilidade de vir a desenvolver uma neoplasia, se viverem tempo suficiente (Cullen & Breen, 2017). Existem muitos agentes que contribuem para a formação de tumores, seja associados a deficiências na replicação de ADN ou mesmo na reparação de erros que ocorrem nessa replicação. Estes podem ser biológicos, químicos ou físicos, tais como vírus, radiação, químicos, entre outros (Cullen & Breen, 2017).

O avanço tecnológico e a melhoria dos cuidados médico-veterinários, levaram a um aumento da esperança média de vida nos animais de companhia, o que conduziu, naturalmente, a um aumento da incidência de neoplasias diagnosticadas (Gilson, 1998; Liptak & Withrow, 2013). Tumores orais ocorrem frequentemente no cão, sendo que representam 5 a 7,2% das neoplasias caninas (Brønden, Eriksen, & Kristensen, 2009; Garrett & Coyle, 2009; Liptak & Withrow, 2013; Munday, Löhr, & Kiupel, 2017; Sarowitz, Davis, & Kim, 2017), considerando-se a quarta localização mais comum (Liptak & Withrow, 2013) e não existindo predisposição de sexo (Liptak & Withrow, 2013; Munday et al., 2017; Sarowitz et al., 2017). Foi reportada uma idade média para ocorrência de tumores de 9,9 anos num estudo recente (Sarowitz et al., 2017). Estes podem ter origem em qualquer um dos tecidos da cavidade oral, gengivas, dentes, língua, tonsilas, glândulas salivares, osso, etc. (Morris & Dobson, 2001; Munday et al., 2017) (Tabela 1). Podem-se dividir em 2 grandes grupos, os tumores odontogénicos e os não odontogénicos, de acordo com o seu tecido de origem ser dentário ou não. Os tumores orais malignos não odontogénicos mais comuns são, por ordem decrescente de prevalência, o melanoma maligno (MM), o carcinoma espinocelular (CE), o fibrossarcoma (FS) e o osteossarcoma (OS). Segundo um estudo retrospectivo sobre neoplasias malignas orais no cão, os tumores melanocíticos representam 30 a 40% dos casos, enquanto CE e FS representam 17-25% e 8-25% dos casos, respetivamente (Sarowitz et al., 2017). Outros tumores orais malignos em cães são o sarcoma, carcinoma intraósseo, hemangiossarcoma, linfoma, mastocitoma, tumor venéreo transmissível (Liptak & Withrow, 2013; Munday et al., 2017; Sarowitz et al., 2017).

A maioria dos animais com tumores orais são apresentados à consulta após o tutor ter reparado na existência de uma ou mais massas, que passam frequentemente despercebidos até um estado avançado de desenvolvimento (Arzi & Verstraete, 2012). Lesões orais caudais raramente são observadas pelo tutor, sendo que os sinais que normalmente levam o animal

à consulta são a hipersíalía, exoftalmia, inchaço facial, epistaxes, perda de peso, halitose, secreções orais sanguinolentas, disfagia ou dor ao abrir a boca e ocasionalmente, linfadenomegália cervical (Gendler, Lewis, Reetz, & Schwarz, 2010; Lascelles, 2011; Liptak & Lascelles, 2012; Liptak & Withrow, 2013; Munday et al., 2017). A existência de dentes soltos num animal com uma boa dentição pode ser um sinal precoce, consequência da lise óssea (Arzi & Verstraete, 2012). Síndromes paraneoplásicas associadas a tumores orais são raras (Liptak & Withrow, 2013).

Tabela 1 – Tumores mais comuns da orofaringe do cão e do gato
(Adaptado de Morris & Dobson, 2001)

Localização	Tipo de neoplasia
Gengiva e arcada dentária	Benignos
	Papiloma
	Fibroma odontogénico periférico
	Odontoma
	Ameloblastoma
	Epúlida acantomatosa, óssea/fibrosa
	(Odontogénicos)
	Malignos
	Carcinoma espinocelular
	Melanoma maligno
	Fibrossarcoma
Mandíbula e maxila	Outros sarcomas
	Linfoma epiteliotrópico
Língua	Plasmocitoma
	Osteossarcoma
	Fibrossarcoma
Tonsilas	Carcinoma espinocelular
	Rabdomiossarcoma, mioblastoma de células granulares
	Hemangiossarcoma
Glândulas salivares	Carcinoma Espinocelular
	Linfoma
Lábios e bochechas	Tumor salivar misto
	Adenocarcinoma
	Carcinoma espinocelular
	Mastocitoma
	Melanoma
	Plasmocitoma
	Linfoma epiteliotrópico

2. Diagnóstico

Devido à variedade de comportamentos dos diferentes tumores e de opções terapêuticas, é muito importante fazer uma boa avaliação diagnóstica. A maioria dos animais necessita de anestesia geral curta ou sedação para se conseguir fazer uma inspeção e palpação cuidadosas, exame radiológico e biópsia da lesão (Gendler et al., 2010). O tamanho e localização do tumor, presença de ulceração, necrose ou mobilidade anormal de dentes são achados importantes e devem ser registados (Garrett & Coyle, 2009; Arzi & Verstraete, 2012). A biópsia do tumor, de preferência incisional, podendo ser excisional em massas pequenas, deverá ser significativa, visto que normalmente massas orais encontram-se inflamadas e necrosadas (Munday et al., 2017; Martano, Iussich, Morello, & Buracco, 2018). A biópsia é preferível à citologia nestes casos, pela capacidade de obter mais tecido não ulcerado e/ou não necrosado para diagnóstico. Esta também permite colher amostras da base do tumor, onde se encontram as células com maior probabilidade de exibirem características histológicas que levem ao diagnóstico, e para avaliar a invasão aos tecidos subjacentes (Munday et al., 2017). Tanto a biópsia como a citologia devem ser sempre efetuadas dentro da cavidade oral e não através da pele, de maneira a evitar a contaminação com células neoplásicas. Em pequenas lesões, ou em certas localizações, pode ser feita biópsia excisional aquando da avaliação diagnóstica (Liptak & Withrow, 2013; Martano et al., 2018). Cães com massas ulceradas e/ou exofíticas geralmente toleram a incisão ou o *punch* sem anestesia geral, sendo importante obter um espécimen grande nestas massas. Quanto mais tecido não ulcerado do centro e periferia da lesão for colhido na biópsia, maior o valor da amostra para diagnóstico (Verstraete, 2005; Liptak & Lascelles, 2012). No entanto, as biópsias incisionais não devem afetar negativamente o procedimento cirúrgico definitivo, sendo preferencial, para este efeito, efetuar incisões centrais ao invés de incisões na periferia do tumor (Martano et al., 2018).

A citologia por aspiração com agulha fina, por raspagem dos tecidos ou os esfregaços directos da lesão podem ajudar a distinguir rapidamente entre lesão inflamatória e neoplasia oral. Apesar de, por vezes, se poder obter um diagnóstico apenas com citologia, no caso de haver ulceração da lesão, há menor probabilidade de este ser obtido. Os FS e fibromas, devido à sua alta coesão celular, geralmente correspondem a números baixos de células para o diagnóstico citológico (Munday et al., 2017).

Os linfonodos mandibulares devem ser palpados cuidadosamente a fim de se avaliar a existência de alterações de tamanho e/ou assimetrias, a forma, a consistência e o grau de fixação aos tecidos subjacentes. Aumento de tamanho irregular e sobretudo falta de mobilidade destes são altamente sugestivos de envolvimento linfático, mas alterações à palpação podem não ser detetadas e haver envolvimento linfático (Arzi & Verstraete, 2012). Os linfonodos mandibulares (LM) são considerados os linfonodos mais acessíveis da cabeça do cão, e são frequentemente considerados o primeiro local para o qual tumores da cabeça metastizam. No entanto, alguns animais desenvolvem metástases nos linfonodos

retrofaringeos (LRF) ou nos parotídeos sem metastização nos LM (Herring, Smith, & Robertson, 2002; Grimes et al., 2019). Normalmente os cães têm dois a três LM, mas podem ter até cinco em cada lado, enquanto a maior parte apenas tem um LRF externo (Bezuidenhout, 2013). Aspiração dos LM é feita por rotina em animais com tumores da cabeça, sendo possível fazê-la nos LRF com assistência de técnicas imagiológicas, em cães. Os linfonodos parotídeos são complicados de palpar, e não são geralmente aspirados na prática clínica. A existência de vários LM aumenta a dificuldade de estadiamento de neoplasias, especialmente quando não são todos avaliados (Grimes et al., 2019). Portanto, a avaliação citológica de linfonodos regionais não é fiável para detecção de metástases, pela razão descrita anteriormente, e porque normalmente está limitada a uma pequena porção do linfonodo, podendo não recolher células metastáticas, particularmente em linfonodos com micrometástases. É preferível linfadenectomia e exame histológico para determinar o estadiamento dos linfonodos (Grimes et al., 2017; Ku, Kass, & Christopher, 2017; Martano et al., 2018).

A presença de metástases no momento do diagnóstico tem valor prognóstico e por isso o estadiamento inclui o estudo imagiológico da massa e estruturas envolventes de forma a determinar a extensão da doença (Liptak & Withrow, 2013; Mestrinho, Faísca, Peleteiro, & Niza, 2014; Tuohy, Selmic, Worley, Ehrhart, & Withrow, 2014).

2.1. Estadiamento

Uma avaliação completa e sistemática permite um estadiamento preciso da neoplasia. O sistema TNM (*tumor, node, metastasis*) estabelecido pela Organização Mundial de Saúde (OMS) tanto para humanos como para animais (Tabela 2) é o método mais utilizado para o estadiamento de tumores sólidos orais. A determinação do estadiamento tumoral é essencial para o estabelecimento do prognóstico, a seleção do plano terapêutico mais apropriado e a avaliação da resposta ao mesmo. Facilita também a troca de informação entre clínicos, patologistas, técnicos e especialistas, e permite o estudo prospetivo e retrospectivo de grupos comparáveis de pacientes e os seus prognósticos. Este sistema TNM requer que o clínico avalie o tumor, os linfonodos regionais e quaisquer possíveis metástases distantes. No tumor (T) avalia-se a dimensão, o grau de invasão e a ulceração da massa; nos linfonodos regionais (N) aprecia-se a invasão, o número de linfonodos afetados e o tamanho destes; e procuram-se metástases (M) à distância, registando a sua ausência ou presença. Esta avaliação clínica minuciosa deve recorrer ao auxílio de radiologia, tomografia computadorizada (TC), ressonância magnética e ultrassonografia (Verstraete, 2005; Garrett & Coyle, 2009; Arzi & Verstraete, 2012).

Tabela 2 – Classificação TNM para tumores orais em animais domésticos (Owen, 1980)

Tumor Primário (T)			
Tis	Carcinoma pré invasivo (carcinoma <i>in situ</i>)		
T0	Sem evidência de tumor		
T1	Tumor com diâmetro inferior a 2cm	T1a	Sem evidência de invasão óssea
		T1b	Com evidência de invasão óssea
T2	Tumor com diâmetro entre 2 e 4cm	T2a	Sem evidência de invasão óssea
		T2b	Com evidência de invasão óssea
T3	Tumor com diâmetro superior a 4cm	T3a	Sem evidência de invasão óssea
		T3b	Com evidência de invasão óssea
Linfonodos regionais (N)			
N0	Sem evidência de envolvimento nos linfonodos		
N1	Linfonodos ipsilaterais móveis	N1a	Sem evidência de metastização linfática
		N1b	Evidência de metastização linfática
N2	Linfonodos contralaterais móveis	N2a	Sem evidência de metastização linfática
		N2b	Evidência de metastização linfática
N3	Linfonodos fixos		
Metástases (M)			
M0	Sem evidência de metástases à distância		
M1	Evidência de metástases à distância		

A natureza precisa de um tumor oral é determinada pelo exame histopatológico de uma biópsia ou peça cirúrgica. Este não só classifica a neoplasia, como permite a determinação do seu grau, que, em certos tumores, é preditivo do comportamento biológico. As características tumorais que são frequentemente avaliadas para a determinação deste incluem o índice mitótico, o grau de diferenciação, o grau de pleomorfismo celular ou nuclear, a extensão da necrose e de invasão local, tamanho e número de nucléolos, e presença de reação inflamatória, invasão vascular, sanguínea ou linfática (E. J. Ehrhart, Kamstock, & Powers, 2013). O grau da neoplasia pode estar correlacionado com taxa de sobrevivência, taxa de metastização, período livre de doença, e frequência e/ou velocidade de recidiva local, em neoplasias como MM oral e ocular (Hansen, Kristensen, Law, Jørgensen, & Engelholm, 2010; Smedley et al., 2011), CE da língua (Carpenter, Withrow, & Powers, 1993) e sarcomas de tecidos moles (Dennis et al., 2011), apesar de não haver consenso acerca do seu valor prognóstico em sarcomas orais, como referido anteriormente (Gardner, Fidel, Haldorson, Dernell, & Wheeler, 2015).

3. Tratamento de neoplasias orais

A cirurgia e a radioterapia são as vertentes terapêuticas mais utilizadas no controlo local de tumores orais, sendo a exérese cirúrgica o tratamento mais económico, rápido e curativo (Liptak & Withrow, 2013). Outras modalidades terapêuticas são ainda usadas de forma adjuvante, nomeadamente a quimioterapia ou a imunoterapia. Apenas o tratamento cirúrgico será abordado uma vez que as restantes abordagens terapêuticas excedem o âmbito deste trabalho.

3.1. Cirurgia

Previamente aos anos 80 a maioria dos tumores orais no cão eram tratados de forma conservadora e as taxas de recidiva local eram elevadas (Harvey, 1980). Quando ocorre uma excisão incompleta, deve-se considerar que todo o campo operatório ficou contaminado com células tumorais, pelo que as intervenções seguintes terão de ser consecutivamente mais largas e profundas, dificultando o controlo local (Berg, 2003). Como tumores que recidivam são mais difíceis de tratar, e porque muitos tutores se opõem a uma segunda intervenção após uma excisão inicial falhada, a recidiva local conduz muitas vezes a menor tempo de sobrevida (Lommer & Verstraete, 2012). O princípio mais importante da cirurgia oncológica oral é, portanto, a obtenção de controlo local no momento da primeira intervenção cirúrgica (Berg, 2003; Liptak & Withrow, 2013; Martano et al., 2018).

A técnica cirúrgica escolhida é influenciada pela localização e características histopatológicas do tumor em questão. Após identificação da natureza histopatológica e do estadiamento clínico do tumor podem ser tomadas decisões em relação ao tratamento cirúrgico mais apropriado ao caso. O tipo e extensão do procedimento cirúrgico são baseados nos achados clínicos e radiográficos, bem como na probabilidade de o tumor invadir localmente e metastizar (Lommer & Verstraete, 2012). Além disso, a maioria das massas orais, com exceção de fibromas odontogénicos, tem algum envolvimento ósseo dificultando a obtenção de margens limpas (Liptak & Withrow, 2013).

De acordo com a localização da neoplasia dentro da cavidade oral as técnicas que estão indicadas, para a exérese em bloco de determinada neoplasia, incluem de exéreses simples e pouco invasivas para tumores de menores dimensões, a técnicas mais agressivas como maxilectomia e mandibulectomia, que podem ser uni ou bilaterais, e rostrais, centrais/segmentais, caudais ou totais; incisivectomia uni ou bilateral; glossectomia parcial ou total; e métodos reconstrutivos avançados (p. ex. retalhos locais, loco-regionais e livres) (Lantz, 2012b, 2012a; Séguin, 2012).

As complicações pós operatórias são várias e incluem deiscência de suturas, epistaxis, hipersialia, desvio mandibular, má oclusão, dificuldade na preensão de alimentos, pneumonia por aspiração, formação de fistula oronasal, hemorragia, seroma, descargas

nasais e formação de rânulas (Lascelles et al., 2003; Liptak & Withrow, 2013; Sarowitz et al., 2017).

Incluída no procedimento excisional, está descrita a exérese dos linfonodos locais, no entanto, apesar de providenciar informação no estadiamento clínico, a eficiência no controlo local e de metástases ainda é desconhecida (Williams & Packer, 2003; Gendler et al., 2010).

3.1.1. Margens

A classificação de margens mais utilizada foi desenvolvida para descrição de excisão de tumores musculoesqueléticos em humanos (Berg, 2003). Estas podem ser intracapsulares, marginais, radicais ou amplas. Nas exéreses com margens intracapsulares, permanecem evidências macroscópicas do tumor, a recidiva local é inevitável caso não seja feita radioterapia ou outro tratamento adjuvante, mas é aceitável em tumores benignos bem diferenciados como odontomas; nas marginais, a excisão é feita junto à pseudocápsula do tumor, na zona reativa (maioritariamente células inflamatórias) levando à recidiva local se não for feito tratamento adjuvante, devido às células tumorais que permanecem no local, considerando-se aceitável a utilização desta técnica na excisão de tumores benignos bem diferenciados como o fibroma odontogénico periférico; nas margens radicais é removida a estrutura anatómica completa (membro anterior ou posterior, p. ex.) ou compartimento (glândulas mamárias, p. ex.) que contém o tumor, sendo a recidiva local menos provável e estando esta técnica indicada para tumores com sinais extensivos de infiltração local. As margens amplas são obtidas através da remoção do tumor com margens completas de tecido normal em todas as direções, geralmente 10mm para tumores malignos, e a recidiva local é improvável (Berg, 2003; Lommer & Verstraete, 2012). Devido à proximidade de outras estruturas tecidulares, a extirpação tumoral com margens suficientes pode ser incompatível com a preservação de função (Brønden et al., 2009), apesar de procedimentos cirúrgicos mais agressivos, tais como a mandibulectomia ou a maxilectomia se terem tornado métodos rotineiros de tratamento para neoplasias orais, com bons resultados clínicos com funcionalidade aceitável (Lascelles et al., 2003; Lascelles, Henderson, Seguin, Liptak, & Withrow, 2004; Verstraete, 2005; Liptak & Withrow, 2013; Sarowitz et al., 2017).

Segundo as diretrizes mais citadas, a largura da margem de uma excisão ampla é de 1 cm para sarcomas e carcinomas, e 3 cm para mastocitomas (Berg, 2003). No entanto, estes valores são objeto de debate contínuo, e poucos dados objetivos suportam os valores padrão estabelecidos (Mestrinho et al., 2014), sendo preferível margens com 2 a 3cm de tecido saudável, apesar de nem sempre ser possível (Liptak & Lascelles, 2012; Sarowitz et al., 2017; Martano et al., 2018). A dimensão da margem depende da localização do tumor e do tipo de tecido em que este se está a desenvolver. A gordura constitui uma barreira física fraca contra o crescimento do tumor, estando aconselhadas margens maiores que 1 cm sempre que possível. Por outro lado, fáscia e tecido ósseo, são boas barreiras físicas contra o crescimento

tumoral. No lado não afetado de bainhas fasciais ou de ossos extirpáveis, como a maxila, a exérese pode proporcionar margens adequadas, ainda que inferiores a 1cm (Berg, 2003). O tipo e grau do tumor podem também influenciar a dimensão da margem. Por exemplo, tumores de alto grau ou anaplásticos são mais localmente invasivos que tumores bem diferenciados, requerendo uma excisão mais larga. A pseudocápsula tumoral deve ser evitada, visto ser constituída por células tumorais comprimidas, tornando esta exérese marginal extremamente arriscada, com elevado risco de recidiva local. As margens nunca devem ser comprometidas a fim de facilitar o encerramento da ferida cirúrgica. As técnicas reconstrutivas necessárias, como enxertos de pele ou cicatrização por segunda intenção, devem ser planeadas antecipadamente.

Portanto, a ressecção do tumor deve ser feita, preferencialmente, por dissecação de planos tecidulares normais ou amplamente não afetados, ao invés de seguir diretrizes arbitrárias (Berg, 2003). A radiografia, como o único meio imagiológico, raramente é suficiente para um bom planeamento de uma excisão tumoral complexa em tumores orais, sendo a TC e a RM mais indicadas para avaliar a extensão do tumor aos tecidos envolventes (Berg, 2003; Liptak & Withrow, 2013; Sarowitz et al., 2017; Martano et al., 2018).

3.1.2. Avaliação histológica das margens

As limitações técnicas de avaliação de margens ainda é um desafio, apesar das melhorias feitas nesta área nos últimos anos, e da crescente consciencialização dos cirurgiões na maneira como preparam as amostras teciduais para serem avaliadas para o patologista (Milovancev & Russell, 2017). Estas amostras, em oncologia humana, são categorizadas de acordo com a classificação R, apesar do sistema proposto pela *Union for International Cancer Control* ter demonstrado menor taxa de recidiva. Neste sistema, R0 corresponde a uma margem histológica livre de tumor (MHLT) igual ou superior a 1mm; R1 é uma ressecção com uma MHLT inferior a 1mm; e R2 descreve uma ressecção intralesional do tumor (Wittekind, Compton, Greene, & Sobin, 2002; Tunn, Kettelhack, & Dürr, 2009; Kainhofer et al., 2016). Em medicina veterinária ainda não foram estabelecidos esquemas de classificação semelhantes, no entanto, os métodos utilizados baseiam-se na identificação microscópica de células neoplásicas fenotipicamente identificáveis, em relação a uma margem cirúrgica definida macroscopicamente (Milovancev & Russell, 2017).

O papel do microambiente do tumor em promover a invasão local e metástase deste, bem como o conceito de heterogeneidade tumoral podem ajudar a explicar a recidiva de massas que tinham sido consideradas completamente excisionadas (Milovancev & Russell, 2017).

4. Neoplasias orais em cães

4.1. Melanoma maligno

No cão, os MM são as neoplasias mais frequentemente diagnosticados, sendo que afeta animais, em média, com 11 ou 12 anos de idade (J. A. Ramos-Vara et al., 2000; Freeman, Hahn, Harris, & King, 2003; Garrett & Coyle, 2009; Boston et al., 2014).

Comparativamente a outros tumores malignos orais, o MM tem tendência a ocorrer em cães de raça pequena, apesar de algumas raças de maior porte também serem afetadas (J. A. Ramos-Vara et al., 2000), mas estudos mais recentes não encontraram nenhuma predileção racial (Grosenbaugh et al., 2011; Sarowitz et al., 2017). São mais frequentemente identificados em animais com mucosa oral pigmentada (J. A. Ramos-Vara et al., 2000; Garrett & Coyle, 2009).

O MM oral é uma neoplasia localmente invasiva e altamente maligna, com metastização frequente nos linfonodos regionais e nos pulmões, numa fase inicial de doença (Garrett & Coyle, 2009; Grimes et al., 2019). Pode ser conseguido um bom controlo local através de cirurgia com amplas margens (2-3cm no osso e 1cm em tecidos moles) e radioterapia (J. A. Ramos-Vara et al., 2000; Brønden et al., 2009; Boston et al., 2014; Dank et al., 2014; Tuohy et al., 2014).

Aproximadamente um terço dos MM são amelanóticos (J. A. Ramos-Vara et al., 2000; Proulx et al., 2003), o que torna o diagnóstico histopatológico mais difícil. Outro fator que complica o diagnóstico de MM é a variedade de apresentações microscópicas que pode ter, podendo mais vezes ter características citomorfológicas e padrões de distribuição celular semelhantes a outros tumores orais, nomeadamente carcinomas, sarcomas, tumores de células redondas e tumores osteogénicos. Portanto, a confirmação por imunohistoquímica é muitas vezes essencial para se obter o diagnóstico definitivo, bem como prognóstico e plano terapêutico recomendado (J. A. Ramos-Vara et al., 2000). No cão é usada a imunofenotipagem com o anticorpo Melan A, com moderada sensibilidade e especificidade para o diagnóstico de melanomas. Sendo um tumor muito imunogénico, as terapias molecular e imuno-modeladora são áreas ativas de investigação (Liptak & Withrow, 2013).

Recentemente uma vacina (*Oncept*, Merial) contra o melanoma foi licenciada para uso em cães e tem sido usada em animais onde foi atingido o controlo loco-regional, quer por cirurgia, quer por radioterapia. Os resultados preliminares foram encorajadores (Bergman et al., 2003), mas um estudo retrospectivo recente, com uma amostra de 45 cães com melanoma oral, concluiu que a vacina não aumentava o tempo de sobrevivência mediano (TSM), comparativamente a animais não vacinados (Ottner et al., 2013). O alto potencial metastático desta neoplasia requer mais investigação, sobretudo na área da imunoterapia e quimioterapia (J. A. Ramos-Vara et al., 2000; Boston et al., 2014).

O tamanho do tumor, o estadiamento clínico e a possibilidade do primeiro tratamento conseguir controlo local são as variáveis que se sabe terem significância no prognóstico, em cães

tratados só com cirurgia ou com esta em combinação com outras técnicas (MacEwen, Patnaik, Harvey, Hayes, & Matus, 1986; Kosovsky, Matthiesen, Marretta, & Patnaik, 1991; Wallace, Matthiesen, & Patnaik, 1992; Hahn, DeNicola, Richardson, & Hahn, 1994; Freeman et al., 2003; Williams & Packer, 2003; Tuohy et al., 2014). Sendo uma neoplasia com alto potencial de metastização nos linfonodos regionais, a exérese destes para avaliação histopatológica é crucial, pois a presença de metástases possui valor prognóstico (Tuohy et al., 2014; Grimes et al., 2019), e este, de uma maneira geral, é reservado devido à sua elevada capacidade de metastização, com uma taxa de incidência de metástases nos linfonodos regionais de 59% a 80% e nos pulmões de 14 a 67% (MacEwen et al., 1986, 1999; Kosovsky et al., 1991; Wallace et al., 1992; Bateman, Catton, Pennock, & Kruth, 1994; Freeman et al., 2003; Garrett & Coyle, 2009; Sarowitz et al., 2017). Um estudo retrospectivo recente (Sarowitz et al., 2017) demonstrou que o MM é a neoplasia oral com maior taxa de mortalidade (50%), com taxas de recidiva local e doença metastática de 45% e 55%, respetivamente.

O tempo médio de sobrevivência para cães com MM tratados unicamente com cirurgia varia entre 140 e 320 dias, com uma taxa de sobrevivência ao fim de um ano de 33%. Animais não tratados têm um TSM de 65 dias (Liptak & Withrow, 2013).

Animais com tumores com menos de 2cm de diâmetro têm um TSM de 511 dias, ao invés dos 164 dias de animais cujo diâmetro do tumor é superior a 2 cm ou que apresentem metástases nos linfonodos. Recidiva local também diminui o TSM (MacEwen et al., 1986, 1999; Freeman et al., 2003).

O prognóstico melhora quando o tumor tem uma localização rostral, menor volume, sem sinais de lise óssea e se a área afetada for irradiada pós-cirurgicamente, aumentando a probabilidade de margens limpas. Fatores associados a piores prognósticos incluem uma localização mais caudal na cavidade oral, lise óssea e maior volume tumoral (MacEwen et al., 1999; J. A. Ramos-Vara et al., 2000; Freeman et al., 2003; Proulx et al., 2003; Sarowitz et al., 2017).

4.2. Carcinoma Espinocelular

O CE é o segundo tumor oral não odontogénico mais comum em cães (Bertone, Snyder, & Moore, 2003; Nemec, Murphy, Jordan, Kass, & Verstraete, 2013; Munday et al., 2017; Sarowitz et al., 2017), afetando animais com uma idade média de 9 anos. É considerado localmente agressivo para o osso e tecidos circundantes, com metastização pouco frequente, ocorrendo normalmente num estado avançado de doença (Garrett & Coyle, 2009; Liptak & Withrow, 2013; Mestrinho et al., 2014). Encontra-se mais frequentemente na gengiva, mais particularmente, rostral aos dentes caninos (Garrett & Coyle, 2009). Foi proposta a relação entre a inalação de fumo de tabaco passiva e neoplasias pulmonares, nasais e sinusais, tendo esta espécie sido proposta como sentinela para riscos ambientais em humanos (Bertone et al., 2003). O CE tonsilar tem sido avaliado separadamente dos outros CE por causa das diferenças no comportamento biológico e distribuição geográfica. A maioria dos animais com

CE tonsilar apresenta metastização dos linfonodos regionais quando se faz o diagnóstico, porque este metastiza numa fase inicial da doença (Garrett & Coyle, 2009). Parece ser mais comum em animais a viver em zonas urbanas industrializadas, em comparação com os que vivem em zonas rurais, o que sugere a existência de um componente etiológico dos poluentes ambientais (Liptak & Withrow, 2013). CE da língua tem um comportamento biológico intermédio entre os tumores gengivais e o tonsilares com metastização nos linfonodos regionais em cerca de 40% dos casos (Garrett & Coyle, 2009).

Em humanos, CE bem diferenciados são mais frequentes na língua do que em qualquer outro local da cavidade oral, e é mais provável de haver inflamação associada ao tumor do que noutros subtipos histológicos. O efeito desta inflamação no prognóstico de cães com CE ainda é controverso (Fulton, Nemec, Murphy, Kass, & Verstraete, 2013).

O controlo local é o mais importante, apesar de 10% dos cães apresentarem metástase nos linfonodos, e 3 a 36% nos pulmões (Liptak & Withrow, 2013). Por isso, o tratamento mais comum de CE não tonsilar é a excisão radical, com bom prognóstico (Mestrinho et al., 2014). Caso seja detetado e tratado num estágio inicial, existe uma redução do risco de morte de 91% (Fulton et al., 2013). A taxa de metastização para CE não tonsilar no cão é de cerca de 20%, mas é dependente da localização do tumor, sendo que quanto mais caudal, maior o risco de metastização (Liptak & Withrow, 2013).

O estadiamento clínico da doença é considerado o indicador padrão de prognóstico em humanos com CE oral (Fulton et al., 2013). Contrariamente aos resultados de outros estudos, e apesar de continuar a ser tema de debate, estudos recentes não encontraram associação entre o tempo médio de sobrevivência e a localização da massa (Fulton et al., 2013; Mestrinho et al., 2014). Isto sugere que as massas caudais, maxilares e mandibulares, não são mais localmente invasivas do que as massas rostrais, mas que o controlo local das primeiras é mais complicado, devido à dificuldade dos acessos cirúrgicos (levando a margens incompletas), ou porque estas passam mais facilmente despercebidas até um estado mais avançado de desenvolvimento. No entanto, e como já referido anteriormente, o prognóstico para doentes com tumores linguais é pior do que para tumores localizados na mandíbula ou maxila, possivelmente por proximidade com vasos linfáticos e sanguíneos, aumentando o risco de metástase (Fulton et al., 2013). O tamanho da massa é fator de prognóstico (Liptak & Withrow, 2013). No entanto, a capacidade de atingir a cura está mais relacionada com a obtenção de margens microscopicamente limpas do que com o tamanho do tumor (Mestrinho et al., 2014). As taxas de recidiva local para a mandibulectomia e para a maxilectomia são de 10 e 29%, e TSM de 19 a 26 meses e 10 a 19 meses, respetivamente. A taxa de sobrevivência ao fim de um ano é de cerca de 91% para a mandibulectomia, enquanto na maxilectomia é de apenas 57% (Liptak & Withrow, 2013).

A quimioterapia está indicada para cães com doença metastática, com tumores volumosos ou se os donos recusarem radioterapia e/ou cirurgia. No entanto, como o risco de metástase no CE é relativamente baixo, o papel da quimioterapia na minimização do risco de metástase, ainda é desconhecido (Schmidt, Glickman, Denicola, Gortari, & Knapp, 2001).

4.3. Fibrossarcoma

O FS é o terceiro tumor oral mais comum em cães (Stebbins, Morse, & Goldschmidt, 1989; Kosovsky et al., 1991; Ciekot et al., 1994; Garrett & Coyle, 2009; Liptak & Withrow, 2013; Martano et al., 2018). Histologicamente os FS orais são compostos por células fusiformes grandes, moderadamente a pouco diferenciadas, com uma disposição de feixes entrelaçados, separados por pequenas quantidades de matriz de colagénio (Munday et al., 2017). A menor diferenciação celular e a presença de mitoses e necrose mais frequentes, adicionados a um padrão de crescimento infiltrativo, permite a diferenciação relativamente ao fibroma (Martano et al., 2018).

Tende a ocorrer em raças de grande porte, particularmente Golden e Labrador Retrievers, em animais com 8 anos de idade, em média, que é ligeiramente inferior à idade de cães diagnosticados com MM e CE (Garrett & Coyle, 2009; Liptak & Withrow, 2013; Martano et al., 2018), e não existe predileção de sexo (Kosovsky et al., 1991; Liptak & Withrow, 2013; Gardner et al., 2015; Munday et al., 2017; Sarowitz et al., 2017; Martano et al., 2018).

São considerados localmente invasivos, tendo uma taxa de recidiva local de cerca de 57%, mas a metastização é menos frequente, com taxa de metastização nos linfonodos locais de até 20%, e nos pulmões até 30% (Kosovsky et al., 1991; Wallace et al., 1992; Théon, Rodriguez, & Madewell, 1997; Lascelles et al., 2003; Frazier et al., 2012; Gardner et al., 2015; Sarowitz et al., 2017; Martano et al., 2018). Normalmente apresentam-se como uma massa firme, de cor rosa a vermelha, frequentemente localizados na gengiva da maxila, e no palato duro e mole, havendo invasão óssea em cerca de 70% dos casos (Martano et al., 2018). Como inicialmente os sintomas podem ser mínimos, muitas vezes a massa só é detetada pelos tutores numa fase avançada, sobretudo em tumores com localização caudal. À medida que o tumor progride, pode ocorrer inchaço e deformação facial, e ulceração da massa, dando origem a salivação tingida com sangue, halitose e dificuldades de preensão de alimentos (Liptak & Withrow, 2013; Munday et al., 2017; Martano et al., 2018).

Um subgrupo de FS encontrados na cavidade oral foi primeiramente descrito por Ciekot *et al.* (1994), o qual foi denominado de fibrossarcomas de baixo grau histológico, mas de alto grau biológico. A raça Golden Retriever estava sobrerepresentada (52%) no estudo referido. Estes são tumores localmente invasivos que carecem das características histológicas de malignidade, sendo regular e erroneamente diagnosticados como de baixo grau, benignos ou lesões não neoplásicas. No entanto, o seu comportamento biológico é idêntico aos sarcomas de tecidos moles com características histológicas de malignidade de alto grau. Desde então,

esta entidade tumoral tem sido amplamente estudada, tendo-se chegado à conclusão que o tratamento não deve diferir do de um FS de alto grau (Martano et al., 2018). Formas indiferenciadas de FS oral podem ser difíceis de distinguir histologicamente de outros tumores malignos mesenquimatosos pouco diferenciados que afetem a cavidade oral. Nestes casos deve-se recorrer à imunohistoquímica para obter um diagnóstico definitivo, apesar de existirem poucos marcadores específicos disponíveis (Ramos-Vara & Borst, 2017; Munday et al., 2017; Smedley et al., 2011).

Devido à sua grande capacidade de invasão local, o maior desafio do tratamento de FS oral é atingir o controlo local, como já referido para o CE, e a excisão cirúrgica é a terapêutica mais comum, sendo a combinação de cirurgia com radioterapia a que apresenta melhores resultados (Harvey, 1980; Emms, 1987; MacEwen, 1990; Verstraete, 2005; Gardner et al., 2015; Sarowitz et al., 2017; Martano et al., 2018). Em estudos mais antigos, o FS oral era considerado radio resistente, provavelmente devido às limitações inerentes das máquinas de radiação de ortovoltagem (Harvey, 1980, 1985; Emms, 1987; Verstraete, 2005). Como já referido anteriormente, o advento das máquinas de radiação de megavoltagem veio solucionar este problema, sendo considerada necessária uma dose alta de radiação, superior a 50Gy, para superar esta radio resistência (Poirier, Bley, Roos, & Kaser-hotz, 2006). No entanto, o FS oral parece ser menos sensível à radiação quando comparado com tumores do mesmo tipo histológico a desenvolver-se noutras localizações (Forrest, Chun, Adams, Cooley, & Vail, 2000). Radioterapia apenas, com intuito paliativo ou curativo, pode ser útil no tratamento de FS oral canino, obtendo resultados semelhantes aos da cirurgia (Lascelles et al., 2004; Poirier et al., 2006; Gardner et al., 2015; Sarowitz et al., 2017).

Protocolos terapêuticos que associem cirurgia e radioterapia registam uma redução da taxa de recidiva local para 32%, aumento do TSM para 18 a 26 meses e uma taxa de sobrevivência após um ano de 76% (Théon et al., 1997; Forrest et al., 2000). Um estudo mais recente relatou que a associação de cirurgia com radioterapia de megavoltagem levou a uma melhoria na taxa de recidiva local (24%) e a um TSM de 743 dias (Frazier et al., 2012).

Apesar de já ter sido utilizada como terapêutica adjuvante (Emms, 1987; Ciekot et al., 1994; Gardner et al., 2015), o papel da quimioterapia no tratamento de FS oral canino ainda é pouco claro e não foi investigado em pormenor. Como a maioria dos sarcomas, o FS é considerado resistente à quimioterapia (Harvey, 1985), mas resultados promissores obtidos em estudos com cães afetados por sarcomas de tecidos moles noutras localizações que não a cavidade oral, podem encorajar o uso de quimioterapia metronómica nos FS orais (Elmslie, Glawe, & Dow, 2008; Burton, Mitchell, Thamm, Dow, & Biller, 2011).

A maioria da literatura sobre tumores orais em cães engloba diferentes tipos histológicos e diferentes modalidades de tratamento, sendo difícil fazer a comparação entre artigos. Há relativamente poucos artigos que se focam exclusivamente no tratamento de FS, e é evidente uma lacuna de mais de 10 anos entre os artigos publicados na década de 1990 e os

publicados nos anos mais recentes (Ciekot et al., 1994; Poirier et al., 2006; Frazier et al., 2012; Gardner et al., 2015; Milovancev & Russell, 2017; Martano et al., 2018). Estudos feitos antes do ano 2000 reportavam uma taxa de sobrevivência após um ano de 7 a 76%, um TSM de 30 a 540 dias, uma taxa de metastização de 0-38%, uma taxa de recidiva local de 5 a 87.5% e um tempo até recidiva local de 75-1260 dias (Harvey, 1980; White, Gorman, Watkins, & Brearley, 1985; Salisbury, Richardson, & Lantz, 1986; Emms, 1987; Kosovsky et al., 1991; White, 1991; Wallace et al., 1992; Théon et al., 1997). A literatura publicada entre 2000 e 2018 relata taxa de sobrevivência após um ano de 30 a 87,7%, TSM de 247 a 743 dias, taxa de metastização de 0 a 23%, taxa de recidiva local de 24 a 57% e tempo até recidiva local de 145 a 1368 dias (Forrest et al., 2000; Lascelles et al., 2004; Poirier et al., 2006; Frazier et al., 2012; Gardner et al., 2015; Sarowitz et al., 2017; Martano et al., 2018). O estadiamento, a localização e a capacidade de obter excisão cirúrgica completa do tumor são os fatores mais frequentemente descritos que têm influência no prognóstico (Salisbury et al., 1986; Wallace et al., 1992; Théon et al., 1997; Gardner et al., 2015; Sarowitz et al., 2017; Martano et al., 2018).

4.4. Osteossarcoma

O OS pode ser diferenciado em central, com origem na medula ou no endóstio, ou periférico, com origem no perióstio, sendo o primeiro muito mais prevalente (Thompson & Dittmer, 2017). São tumores mesenquimatosos, onde ocorre produção osteoide ou de osso imaturo por parte de osteoblastos malignos, mas a quantidade e qualidade da matriz pode variar marcadamente entre tumores e dentro do próprio tumor (Farcas, Arzi, & Verstraete, 2014; Thompson & Dittmer, 2017).

Esta é a neoplasia maligna óssea primária mais comum no cão, representando até 85% de todos os tumores malignos com origem no esqueleto (Egenvall, Nødtvedt, & von Euler, 2007; N. P. Ehrhart, Ryan, & Fan, 2013; Farcas et al., 2014; Coyle et al., 2015; Thompson & Dittmer, 2017). Ocorre normalmente em animais mais velhos, com uma idade média de 7 anos, havendo um pequeno pico de incidência aos 18-24 meses de idade. Vários estudos referem-se ao OS como uma neoplasia que afeta principalmente as raças gigantes, com diferentes prevalências de cada raça consoante o estudo, sabendo-se ainda que estas tendem a desenvolver a neoplasia quando são mais novos do que animais de raças pequenas. Raças que têm sido consistentemente associadas a um grande risco de desenvolver OS incluem São Bernardo, Lébre Irlandês, Dogue Alemão, Setter Irlandês, Rottweiler, Pastor Alemão, Doberman pinscher, Boxer e Golden Retriever (Heyman, Diefenderfer, Goldschmidt, & Newton, 1992; Egenvall et al., 2007; Coyle et al., 2015; Thompson & Dittmer, 2017). Está também reportada uma predileção por localizações específicas no esqueleto, nomeadamente na porção distal do úmero e do fémur, e na porção proximal da tíbia (Chun & de Lorimier, 2003; Liptak & Withrow, 2013; Farcas et al., 2014). A etiologia do OS é desconhecida,

tanto em humanos como em cães, mas já foram propostas associações entre OS oral e maxilofacial, e radiação ionizante, genética, doença óssea pré-existente, trauma, vírus ósseo e implantes metálicos ósseos (Marcellin-Little, Deyoung, Thrall, & Merrill, 1999; Chun & de Lorimier, 2003; Mueller, Fuchs, & Kaser-Hotz, 2007; Hosoya, Poulson, & Azuma, 2008; Farcas et al., 2014).

OS do esqueleto axial são menos comuns do que os do esqueleto apendicular, representando cerca de 25% de todos os casos. Destes, aproximadamente 50% ocorrem na cabeça e 50% nas costelas, vértebras ou pélvis, e os mandibulares e maxilares representam 27% e 16 a 22% dos casos, respectivamente (Jongeward, 1985; Heyman et al., 1992; Farcas et al., 2014; Thompson & Dittmer, 2017).

De forma geral, OS é uma neoplasia de progressão rápida e com mortalidade precoce. Esta rapidez de progressão da lesão, avaliada clínica e radiograficamente, pode ser considerada um recurso diagnóstico valioso. Tumores primários e secundários do osso, osteomielite micótica e bacteriana, fratura, periostite, artrite, osteopatia hipertrófica e metáfisária devem ser considerados como diagnóstico diferencial de OS (Thompson & Dittmer, 2017).

No esqueleto axial, tumores das costelas, do neurocrânio, do arco zigomático e da mandíbula normalmente são reconhecidos como um inchaço de consistência firme a dura. OS que envolvem as cavidades nasais ou sinusais tipicamente causam descargas nasais sangrentas que podem ser purulentas. O principal sintoma de massas que se desenvolvem na coluna vertebral é dor, sem sinais neurológicos (Morgan, Ackerman, Bailey, & Pool, 1980; Thompson & Dittmer, 2017). A aparência radiográfica é variável, mas é caracterizada por diferentes graus de lise óssea, produção de osso tumoral e formação de osso reativo por parte do endóstio e do perióstio, havendo formas predominantemente líticas, produtivas ou mistas (Thompson & Dittmer, 2017).

Esta apresentação radiográfica específica, a rapidez de progressão da doença e a avaliação citológica combinadas podem levar a um diagnóstico presuntivo. No entanto, o diagnóstico definitivo só poderá ser atingido através da avaliação histológica, que também permite a classificação do subtipo, como por exemplo, pouco diferenciado, condroblástico, fibroblástico, osteoblástico, telangectásico ou de células gigantes (Farcas et al., 2014; Thompson & Dittmer, 2017). Os tumores com localização oral e maxilofacial têm demonstrado uma progressão mais lenta e uma taxa de metastização menor que os com outra localização axial (Heyman et al., 1992; Farcas et al., 2014). No entanto, um estudo retrospectivo recente (Coyle et al., 2015) reportou uma taxa de metastização para OS mandibular de 58%, e considera que esta, e as de anteriores estudos, possam estar subestimadas devido a falhas na recolha de dados e no desenho dos estudos em questão.

O prognóstico pós-cirúrgico para tratamento só com mandibulectomia é variável, com TSM de 14 a 18 meses e taxa de sobrevivência após um ano de 35 a 71% (Kosovsky et al., 1991; Heyman et al., 1992; Liptak & Withrow, 2013). Em 20 cães tratados com mandibulectomia

exclusivamente, a causa de morte foi recidiva local e presença de metástases em 15% e 35% dos casos, respectivamente (Kosovsky et al., 1991; Liptak & Withrow, 2013). Para a maxilectomia o TSM varia entre 5 e 10 meses, a taxa de sobrevivência após um ano apresenta valores entre 17 e 27% e a taxa de recidiva local é muito elevada, ocorrendo em 83 a 100% dos cães (Heyman et al., 1992; Wallace et al., 1992; Liptak & Withrow, 2013).

A principal estratégia de controlo do tumor primário de OS apendicular após ter sido removido cirurgicamente é a quimioterapia. Apesar de características biológicas e histopatológicas diferentes, foi demonstrado um aumento do TSM e diminuição da taxa de metastização ao usar quimioterapia no tratamento de OS mandibular (Coyle et al., 2015).

II – ESTUDO EXPERIMENTAL

1. Objetivo do estudo

Este estudo teve como objetivo determinar o intervalo livre de doença (ILD) e o tempo de sobrevida (TS) pós-cirúrgico de cães com tumores malignos orais de origem não odontogénica. Identificaram-se e analisaram-se variáveis clínicas e histopatológicas com impacto no ILD pós-cirúrgico, nomeadamente sexo, idade, localização tumoral, tamanho do tumor, tipo histológico do tumor, presença de invasão óssea, estado das margens histológicas da peça cirúrgica, método imagiológico utilizado no estadiamento (radiografia ou TC) e utilização de quimioterapia adjuvante.

Testou-se ainda a independência das variáveis recidiva local e margens com as variáveis acima citadas.

2. Materiais e Métodos

2.1. Amostragem

A amostra deste estudo foi constituída por 53 indivíduos da espécie *Canis familiaris*, de ambos os sexos, diagnosticados com neoplasia oral, avaliados no período de 2010 a 2018 em vários centros de atendimento Médico-Veterinário na área metropolitana de Lisboa.

Os dados recolhidos foram: idade ao diagnóstico, sexo, classificação histológica, localização anatómica da massa (maxilar ou mandibular; rostral, média ou caudal), tipo de exame imagiológico, estadiamento clínico, ocorrência de recidiva local, ILD (em dias), avaliação histológica das margens e utilização de quimioterapia como terapêutica adjuvante e ocorrência de morte.

Os critérios de inclusão foram: presença de neoplasia maligna oral de origem não odontogénica, estadiamento clínico pré-cirúrgico, classificação histopatológica da massa, excisão cirúrgica como primeira linha de tratamento associada ou não a quimioterapia adjuvante, estudo histológico das margens da peça cirúrgica, e acompanhamento clínico no mínimo de um ano após a cirurgia.

Da amostra inicial de 53 indivíduos, 43 cumpriam os critérios de inclusão, havendo 9 indivíduos diagnosticados com ameloblastoma acantomatoso, que é um tumor maligno mas de origem odontogénica, e um caso com diagnóstico de plasmocitoma, neoplasia que representa cerca de 5% das neoplasias orais caninas (Fiani, Verstraete, Kass, & Cox, 2011; Munday et al., 2017).

2.2. Variáveis

2.2.1. Idade ao diagnóstico

Para facilitar a análise estatística da influência da idade na obtenção de margens limpas, foi feita a divisão da amostra em dois grupos etários, baseada na mediana de idades desta, tendo sido obtido um grupo com idade inferior a 10 anos e outro com idade igual ou superior a 10 anos.

2.2.2. Localização anatômica

As localizações foram distribuídas por 6 grupos consoante a análise ao diagnóstico. Foi feita uma distinção entre localização maxilar e mandibular, subdividindo-se cada um destes grupos em rostral, média e caudal, obtendo 6 diferentes categorias de localização.

2.2.3. Dimensão tumoral e presença de invasão óssea

A dimensão tumoral corresponde à medida do maior eixo da massa, registada em centímetros, tendo sido baseada no estadiamento T atribuído. Como referido anteriormente (tabela 2), os tumores classificados como T1 têm diâmetro inferior a 2cm, os T2 têm entre 2 e 4 cm e os T3 têm mais de 4cm de diâmetro do eixo maior. Registou-se a presença de invasão óssea dicotomicamente, com sim e não, também através do estadiamento de T, onde tumores classificados como Ta não apresentavam sinais de invasão óssea, ao contrário dos tumores classificados como Tb.

2.2.4. Tipo histológico

O tipo histológico das massas foi determinado a partir do exame histopatológico efetuado após excisão cirúrgica, tendo sido dividido nos seguintes 4 grupos: melanoma maligno, carcinoma espinocelular, fibrossarcoma e osteossarcoma.

2.2.5. Método imagiológico utilizado

Quando foi feito o planeamento cirúrgico, recorreu-se à radiologia como meio complementar de diagnóstico e avaliação da extensão da lesão. Dependendo das condições do estabelecimento onde foi recolhido o caso e da disponibilidade financeira dos tutores, uns casos foram avaliados com recurso à radiografia e outros foram avaliados com recurso à tomografia computadorizada.

2.2.6. Margens histológicas / quimioterapia adjuvante

As margens histológicas foram divididas em margens limpas ou contaminadas, conforme o resultado da análise histopatológica da peça extirpada. Foi ainda recolhida a informação sobre se foi utilizada quimioterapia como terapêutica adjuvante, com sim e não.

2.2.7. Taxa de recidiva local e taxa de mortalidade

As informações alusivas à ocorrência de recidiva e/ou metastização, e eutanásia ou morte, foram recolhidas das informações disponíveis no historial clínico. Foi feita a distinção entre a causa de morte relacionada com a neoplasia e morte não causada pela neoplasia.

2.2.8. Intervalo livre de doença e tempo de sobrevida

O ILD foi definido como o período de tempo, em dias, entre o procedimento cirúrgico e a deteção de recidiva local. O TS foi definido como o intervalo de tempo, em dias, entre o procedimento cirúrgico e a morte ou eutanásia do animal, consoante as informações disponíveis no historial clínico.

2.3. Processamento da amostra

Utilizou-se o *software Microsoft® Excel 2010* para a organização e computação dos dados recolhidos. Foram recolhidas as seguintes informações dos históricos clínicos da amostra: nome, sexo, idade, diagnóstico histopatológico, localização tumoral, método radiológico utilizado no diagnóstico, estadiamento clínico, ILD, ocorrência de morte e causa, presença de recorrência local, avaliação histológica das margens da peça cirúrgica e utilização de quimioterapia adjuvante. Informações como estado do plano de vacinação, se o animal estava castrado/esterilizado, raça e data da morte e realização de eutanásia não estavam disponíveis para todos os elementos da amostra, pelo que não foram incluídas na tabela. Nesta tabela, no Anexo I, cada linha corresponde a um caso de neoplasia oral maligna canina de origem não odontogénica, e cada coluna corresponde a cada uma das variáveis citada anteriormente. Os dados foram depois inseridos no programa *R i386* versão 3.6.0. © (Viena, Áustria) com a extensão *Rcmdr (R commander)*, onde as diferentes variáveis foram analisadas e processadas.

2.4. Análise estatística dos dados

A caracterização da amostra, recorrendo a métodos de estatística descritiva, a análise inferencial dos dados e a realização das curvas de Kaplan-Meyer foram efetuadas utilizando o *software R i386* versão 3.6.0. © (Viena, Áustria).

A distribuição da variável idade foi apresentada sob a forma de média, mediana, mínimo e máximo. A distribuição das variáveis sexo, localização anatómica, dimensão tumoral, presença de invasão óssea, tipo histológico do tumor, estado das margens histológicas, técnica radiográfica utilizada, presença de metastização ao diagnóstico, utilização de quimioterapia adjuvante e ocorrência de recidiva foram apresentadas sob a forma de frequências absolutas (número) e frequências relativas (%). O tempo de sobrevida da amostra foi descrito utilizando-se frequências absolutas (número) e frequências relativas (%) de

mortes, estatística descritiva consoante os dias em que ocorreram as mortes (mínimo e máximo).

O ILD da amostra foi descrito utilizando frequências absolutas (número) dos casos, mediana, estatística descritiva consoante os dias em que ocorreu a recidiva (primeiro e último), média de ILD em animais com recidiva, frequência e relativa (%) de animais livres de doença um ano após a cirurgia e realizando-se uma curva de Kaplan-Meier.

Na análise de fatores associados ao ILD, além das análises já descritas para o ILD de toda a amostra, foi ainda aplicado o método *log-rank* para comparar as curvas de Kaplan-Meier obtidas em função das seguintes variáveis: idade ao diagnóstico, sexo, classificação histológica (MM, CE, FS e OS), localização anatómica da massa (maxilar rostral, maxilar caudal, mandibular rostral, mandibular média e mandibular caudal), tipo de exame radiológico (radiografia e TC), tamanho tumoral (T1, T2 e T3), avaliação histológica das margens (limpas e contaminadas) e utilização de quimioterapia como terapêutica adjuvante (sim e não).

Para o cálculo das curvas de Kaplan Meier, o momento da ocorrência de sinais de recidiva do tumor foi considerado o evento. Foram censurados todos os animais que se encontravam vivos no final do estudo, foram perdidos no seguimento clínico e que na última consulta não mostravam sinais de recidiva, morte não relacionada com a neoplasia nem com eutanásia resultante de neoplasia. O teste de qui quadrado de Pearson foi efetuado a fim de testar a independência da variável recidiva local com as variáveis sexo, idade, localização, tamanho e tipo histológico do tumor, presença de invasão óssea, estado das margens histológicas da peça cirúrgica, método radiológico utilizado no diagnóstico e utilização de quimioterapia adjuvante; e a independência da variável margens histológicas com as variáveis idade, sexo, localização, tamanho e tipo histológico do tumor, presença de invasão óssea e método radiológico utilizado no diagnóstico. Os resultados são descritos com o valor de *p*, por forma a indicar a dependência ou independência das variáveis em estudo.

Foi utilizado um nível de significância de 0,05 para todos os testes de log-rank e qui quadrado de Pearson.

3. Resultados

3.1. Caracterização da amostra

3.1.1. Sexo e idade

Este estudo retrospectivo incluiu 43 cães, com 27 elementos do sexo masculino (62,8%) e 16 do sexo feminino (37,2%). A idade média da amostra foi de 9,59 anos (idade mínima de 6 meses e idade máxima de 21 anos), e a mediana foi de 10 anos.

3.1.2. Localização anatômica

Foram contadas 21 massas com localização mandibular (48,8%) e 22 com localização maxilar (51,2%). Relativamente à posição dentro da cavidade oral, foram contabilizados 17 tumores com localização rostral (39,5%), 7 com localização média (16,3%), e 19 com localização caudal (44,2%). A tabela seguinte mostra a distribuição das localizações, sendo a localização mais frequente a maxilar caudal, com 13 casos (30,2%).

Tabela 3 – Localização anatômica dos tumores orais malignos identificados em 43 casos.

Localização	Rostral	Média	Caudal
Maxilar	9 (20,9%)	0 (0%)	13 (30,2%)
Mandibular	8 (18,6%)	7 (16,3%)	6 (14,0%)

3.1.3. Dimensão tumoral e presença de invasão óssea

Como referido anteriormente, a dimensão dos tumores para este estudo foi obtida através do estadiamento de T, conseguindo a seguinte distribuição:

Tabela 4 – Distribuição de 43 casos por três categorias de diâmetro de eixo

T1 (<2cm)	T2 (>2cm e <4cm)	T3 (>4cm)
4 (9,3%)	23 (53,5%)	16 (37,2%)

Foram verificados sinais de invasão óssea em 30 animais (69,8%).

3.1.4. Tipo histológico e metastização

Foram diagnosticados 10 casos de melanoma maligno (23,2%), 19 casos de carcinoma espinocelular (44,2%), 8 casos de fibrossarcoma (18,6%) e 6 casos de osteossarcoma (14,0%).

Quando foi feito o diagnóstico apenas 1 animal apresentava metastização à distância (2,3%), e 7 apresentavam metastização nos linfonodos locais (16,2%).

3.1.5. Método imagiológico utilizado

O método radiológico mais utilizado foi a TC, com 30 casos submetidos a esta técnica (69,8%), tendo sido utilizada apenas radiografia para planeamento pré-cirúrgico em 13 casos (30,2%).

3.1.6. Margens histológicas e quimioterapia adjuvante

De acordo com as análises histopatológicas das peças cirúrgicas extirpadas, em 26 casos obteve-se margens limpas (60,5%), enquanto em 17 casos detetaram-se margens contaminadas (39,5%). Foi administrada quimioterapia adjuvante a 15 dos casos (34,9%), 8 dos quais em animais com margens contaminadas.

3.1.7. Taxa de recidiva local e taxa de mortalidade

A taxa de recidiva local foi de 32,5%, tendo sido detetados sinais de recidiva em 14 animais. Dos 26 casos com margens limpas foi detetada recidiva em 5 (19,2%). Dos 17 casos com margens contaminadas, 9 apresentaram recidiva local (52,9%).

Neste estudo ocorreram 21 mortes relacionadas com a neoplasia oral. A taxa de mortalidade específica da neoplasia oral foi de 48,8%, apesar de apenas 5 animais (11,6%) estarem vivos no fim do período de estudo, tendo 17 dos animais morrido de causas não relacionadas com a neoplasia oral, segundo as informações disponíveis.

3.2. Análise das variáveis associadas ao intervalo livre de doença

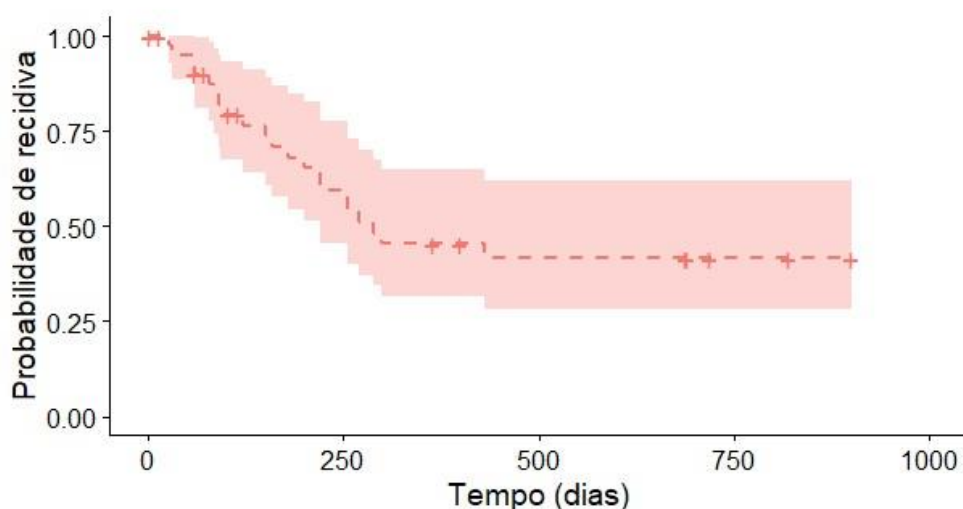
3.2.1. Intervalo livre de doença da amostra

A mediana do ILD dos 43 casos de tumor oral maligno deste estudo foi de 220 dias e o último animal sem sinais de recidiva encontrava-se livre de doença aos 900 dias. A probabilidade de permanecer livre de doença um ano após a cirurgia foi de 45,4% (IC95%, 31,7%-65,0%).

Foram diagnosticados 14 casos com recidiva, tendo a primeira sido detetada aos 28 dias, e a última aos 289 dias. O ILD médio dos casos com recidiva foi de 144,1 dias enquanto os animais sem recidiva tiveram um período médio de acompanhamento clínico de 399,0 dias.

Na figura 1 está representada a curva de Kaplan-Meier para o ILD dos 43 casos da amostra.

Figura 1 – Curva de Kaplan-Meier do intervalo livre de doença para 43 casos de neoplasia oral maligna.



3.2.2. Intervalo livre de doença da amostra por grupo etário

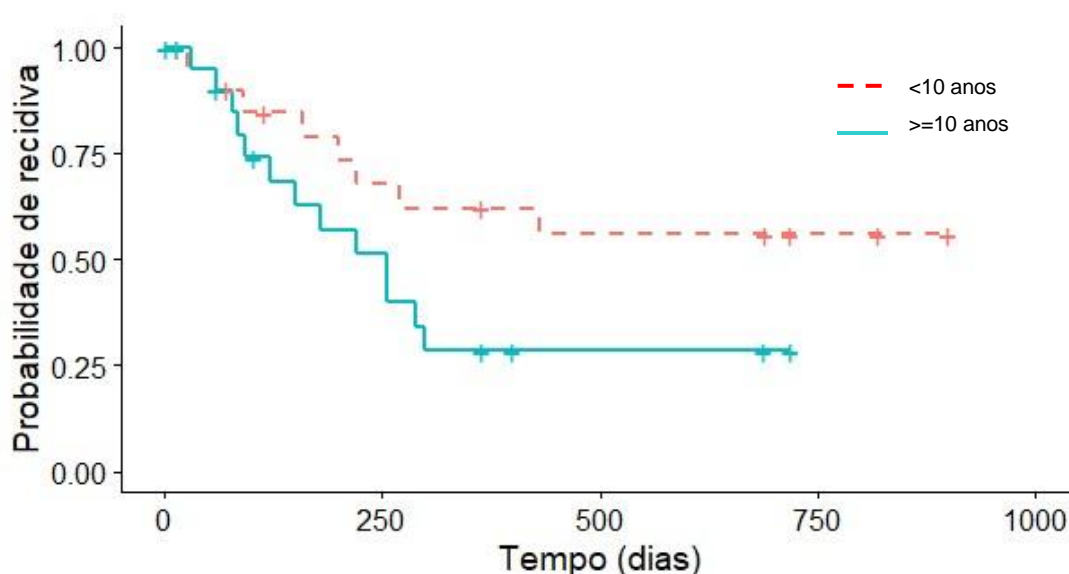
A amostra deste estudo foi dividida num grupo com 21 (48,8%) indivíduos com idade inferior a 10 anos, e um grupo com 22 indivíduos com idade igual ou superior a 10 anos.

No grupo de indivíduos com idade inferior a 10 anos foram relatadas 4 recidivas locais, tendo a primeira recidiva ocorrido aos 28 dias e a última aos 270 dias. O maior período de acompanhamento clínico com ausência de recidiva foi de 900 dias, e a probabilidade de permanecer livre de doença ao fim de um ano após a cirurgia foi de 62,1% (IC95%, 43,4%-88,9%). A mediana do ILD deste grupo foi de 365 dias.

No grupo de indivíduos com idade igual ou superior a 10 anos foram relatadas 10 recidivas locais, tendo a primeira ocorrido aos 32 dias, a última aos 289 dias. O maior período de acompanhamento clínico com ausência de recidiva foi de 720 dias, e a probabilidade de permanecer livre de doença ao fim de um ano após a cirurgia foi de 28,5% (IC95%, 13,6%-59,5%). A mediana do ILD deste grupo foi de 165 dias.

Não foram encontradas diferenças estatisticamente significativas nas curvas de Kaplan-Meier (Figura 2) do ILD destes dois grupos por análise de *log-rank* ($p=0,08$).

Figura 2 - Curvas de Kaplan-Meier do intervalo livre de doença para 21 cães com idade inferior a 10 anos e 22 cães com idade igual ou superior a 10 anos.



3.2.3. Intervalo livre de doença da amostra por gênero

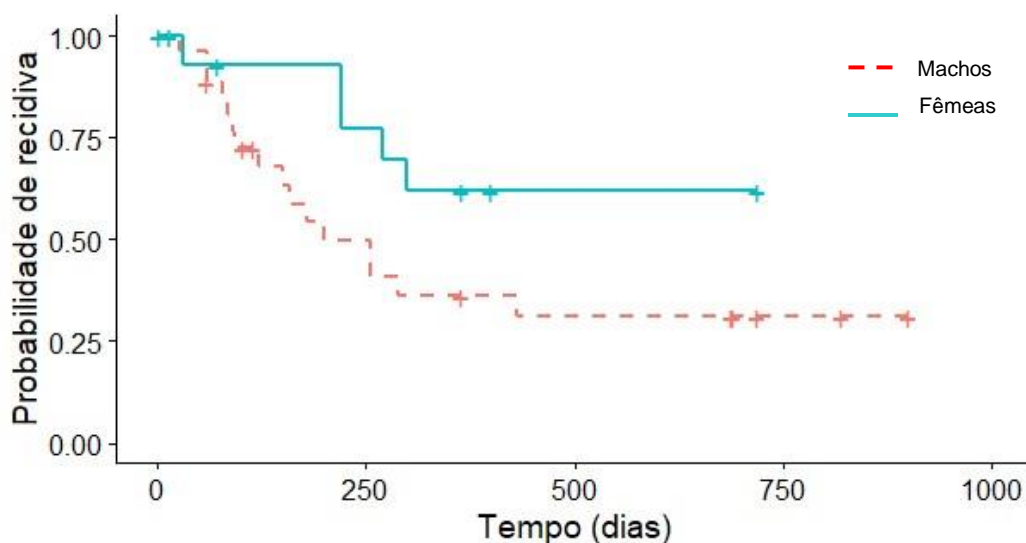
Na amostra deste estudo foi relatada recidiva em 11 dos 27 machos (40,7%) e em 3 de 16 fêmeas (18,8%).

No grupo dos machos, a primeira recidiva ocorreu aos 28 dias, a última ocorreu aos 289 dias, a mediana do ILD foi de 158 dias, a probabilidade de permanecer livre de doença ao fim de um ano após a cirurgia foi de 36,2% (IC95%, 21,0%-62,5%) e o maior período de acompanhamento clínico com ausência de recidiva foi de 900 dias.

No grupo das fêmeas, as três recidivas ocorreram aos 32, 220 e 270 dias, a mediana do ILD foi de 331,5 dias, a probabilidade de permanecer livre de doença ao fim de um ano após a cirurgia foi de 61,9% (IC95%, 40,4%-94,7%) e o maior período de acompanhamento clínico com ausência de recidiva foi de 720 dias.

Não foram encontradas diferenças estatisticamente significativas nas curvas de Kaplan-Meier (Figura 3) do ILD destes dois grupos por análise de *log-rank* ($p=0,06$).

Figura 3 - Curvas de Kaplan-Meier do intervalo livre de doença para 27 machos e 16 fêmeas.



3.2.4. Intervalo livre de doença da amostra por margens

Foi efetuada avaliação histológica das margens de todos os casos e os resultados estão apresentados na tabela 5 e 6. O grupo com margens contaminadas apresentou maior taxa de recidiva por grupo e menor mediana do ILD.

Tabela 5 – Sistematização dos casos, recidiva e mediana do ILD de acordo com as margens histológicas

Margens Histológicas	Casos [n (%)]	Recidiva [n (%)]	% de recidiva por grupo	Mediana de ILD (dias)
Limpas	26 (60,5%)	5 (35,7%)	19,2 %	293,5
Contaminadas	17 (39,5%)	9 (64,3%)	52,9%	92

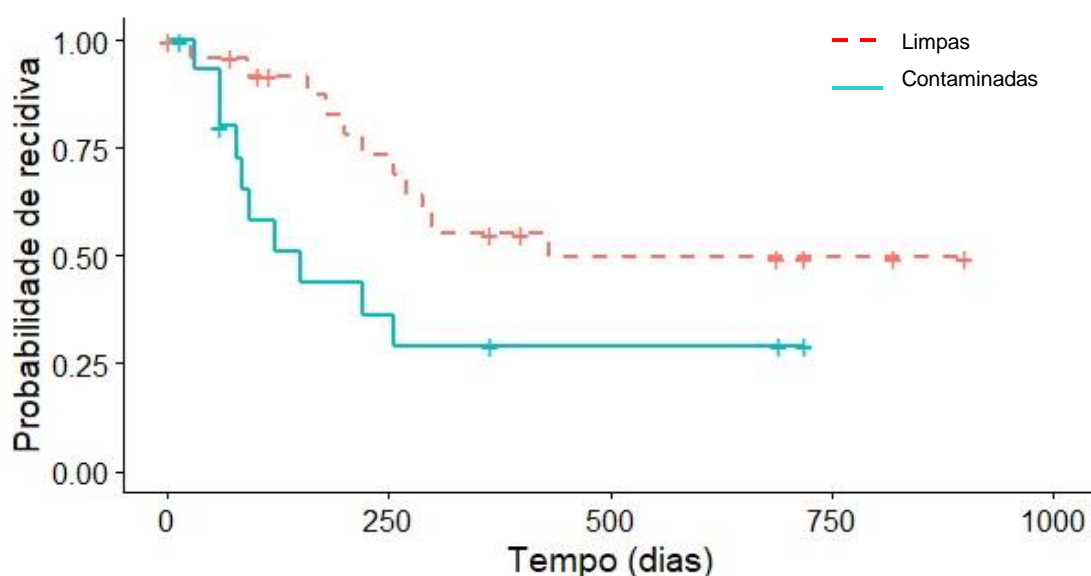
No grupo com margens limpas registou-se a maior probabilidade de permanecer livre de doença ao fim de um ano após cirurgia e o caso com maior número de dias livre de doença (DLD) – 900 dias. Apesar disso, a primeira e última recidivas registadas verificaram-se neste grupo.

Tabela 6 - Sistematização dos eventos primeira e última recidiva, probabilidade de permanecer livre de doença um ano após a cirurgia e o número de dias livres de doença de acordo com as margens histológicas.

Margens Histológicas	1ª Recidiva (dias)	Última recidiva (dias)	PPLD um ano	Maior Nº de DLD
Limpas	28	289	55,1%	900
Contaminadas	32	255	29,1%	720

O grupo com margens limpas apresentou uma melhor curva de ILD em comparação com o grupo com margens contaminadas (Figura 4), tendo sido observada diferença estatisticamente significativa nas curvas de ILD entre os dois grupos do estudo, por análise *log-rank* ($p=0,04$).

Figura 4 – Curvas de Kaplan-Meier de 26 cães com margens limpas e 17 cães com margens contaminadas.



3.2.5. Intervalo livre de doença da amostra por tamanho tumoral

Na amostra deste grupo, não ocorreram recidivas em tumores classificados com T1, tendo ocorrido número igual de recidivas em T2 e T3. A mediana do ILD foi mais alta para tumores T1 e mais baixa para tumores T3.

Tabela 7 – Sistematização dos casos, recidiva e mediana do ILD de acordo com o tamanho tumoral.

Tamanho Tumoral	Casos [n (%)]	Recidiva [n (%)]	% de recidiva por grupo	Mediana de ILD (dias)
T1	4 (9,3%)	0 (0%)	0%	720
T2	23 (53,5%)	7 (50%)	30,4%	270
T3	16 (37,2%)	7 (50%)	43,8%	87

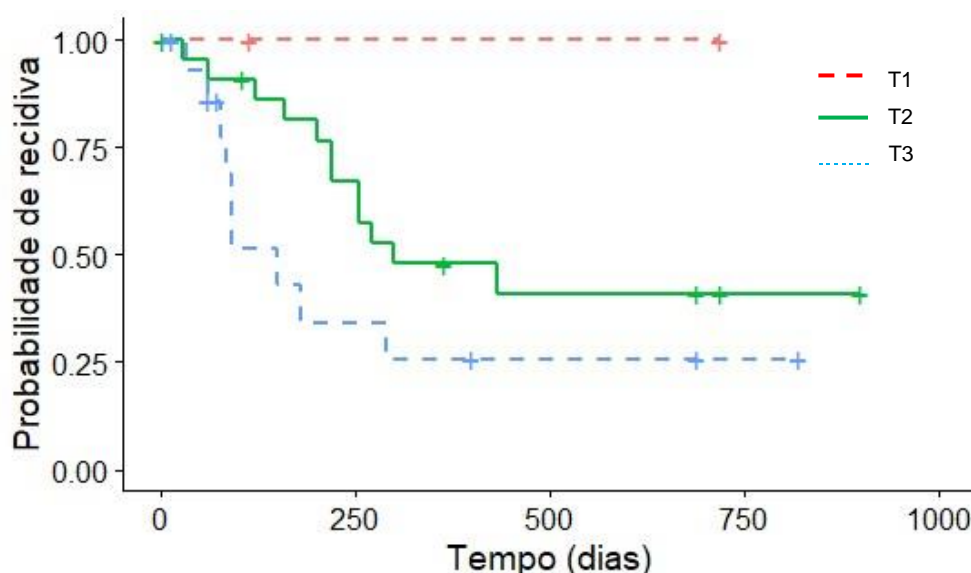
A primeira recidiva ocorreu no grupo T2, e a última ocorreu no grupo T3. A maior probabilidade de permanecer livre de doença ao fim de um ano após a cirurgia foi de 100% no grupo T1. O maior período de acompanhamento clínico com ausência de recidiva foi de 900 dias, e pertence ao grupo T2 (Tabela 8).

Tabela 8 – Sistematização dos eventos primeira e última recidiva, probabilidade de permanecer livre de doença um ano após a cirurgia e o número de dias livres de doença de acordo com o tamanho tumoral.

Tamanho	1ª Recidiva (dias)	Última recidiva (dias)	PPLD um ano	Maior N° de DLD
T1	NA	NA	100%	720
T2	28	270	47,8%	900
T3	32	289	25,7%	820

Na figura 5 estão representadas as curvas de Kaplan Meier de cada um dos grupos, tendo sido observadas diferenças estatisticamente significativas nas curvas de intervalo livre de doença entre estes grupos de tamanho tumoral, por análise de *log-rank* ($p=0,04$).

Figura 5 - Curvas de Kaplan-Meier de 4 cães com tumores T1, 23 com tumores T2 e 16 com tumores T3.



3.2.6. Intervalo livre de doença da amostra por presença de invasão óssea

Foi efetuada avaliação da presença de invasão óssea em todos os casos e os resultados estão apresentados na tabela 9 e 10. O grupo com sinais de invasão óssea apresentou menor taxa de recidiva por grupo e menor mediana do ILD.

Tabela 9 – Sistematização dos casos, recidiva e mediana do ILD de acordo com a presença de invasão óssea.

Invasão Óssea	Casos [n (%)]	Recidiva [n (%)]	% de recidiva por grupo	Mediana de ILD (dias)
Presente	30 (69,8%)	9 (64,3%)	30%	210
Ausente	13 (30,2%)	5 (35,7%)	38,4%	270

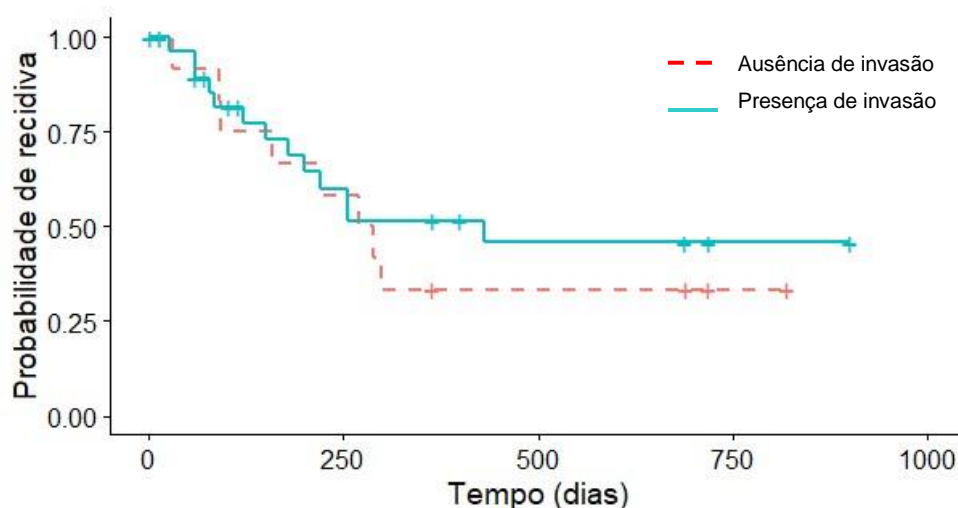
No grupo com invasão óssea registou-se a maior probabilidade de permanecer livre de doença ao fim de um ano após cirurgia e o caso com maior número de dias livre de doença – 900 dias. A primeira recidiva registada verificou-se neste grupo, e a última no grupo sem sinais de invasão óssea.

Tabela 10 – Sistematização dos eventos primeira e última recidiva, probabilidade de permanecer livre de doença um ano após a cirurgia e o número de dias livres de doença de acordo com a presença de invasão óssea.

Invasão Óssea	1ª Recidiva (dias)	Última recidiva (dias)	PPLD um ano	Maior Nº de DLD
Presente	28	255	51,5%	900
Ausente	32	289	33,3%	820

O grupo sem sinais de invasão óssea apresentou uma melhor curva de ILD em comparação com o grupo com sinais de invasão óssea, não tendo sido observada diferença estatisticamente significativa nas curvas de ILD dos dois grupos, por análise *log-rank* ($p=0,6$).

Figura 6 – Curvas de Kaplan-Meier do intervalo livre de doença de 30 casos de presença e 13 de ausência de sinais de invasão óssea.



3.2.7. Intervalo livre de doença da amostra por localização tumoral

Os dados referentes à localização tumoral estão descritos nas tabelas 11 e 12. A mediana do ILD mais baixa foi a da localização mandibular caudal, tendo sido também este grupo a ter a maior taxa de recidiva por grupo. A localização mandibular rostral não apresentou recidivas e tem a maior mediana de ILD de todos os grupos.

Tabela 11 – Sistematização dos casos, recidiva e mediana do ILD de acordo com a localização tumoral.

Localização	Casos [n (%)]	Recidiva [n (%)]	% de recidiva por grupo	Mediana de ILD (dias)
Mand. Rostral	8 (18,6%)	0 (0%)	0%	559,5
Mand. Média	7 (16,3%)	3 (21,4%)	42,9%	298
Mand. Caudal	6 (14,0%)	3 (21,4%)	50%	107
Maxilar Rostral	9 (20,9%)	3 (21,4%)	33,3%	690
Maxilar Caudal	13 (30,2%)	5 (35,7%)	38,5%	104

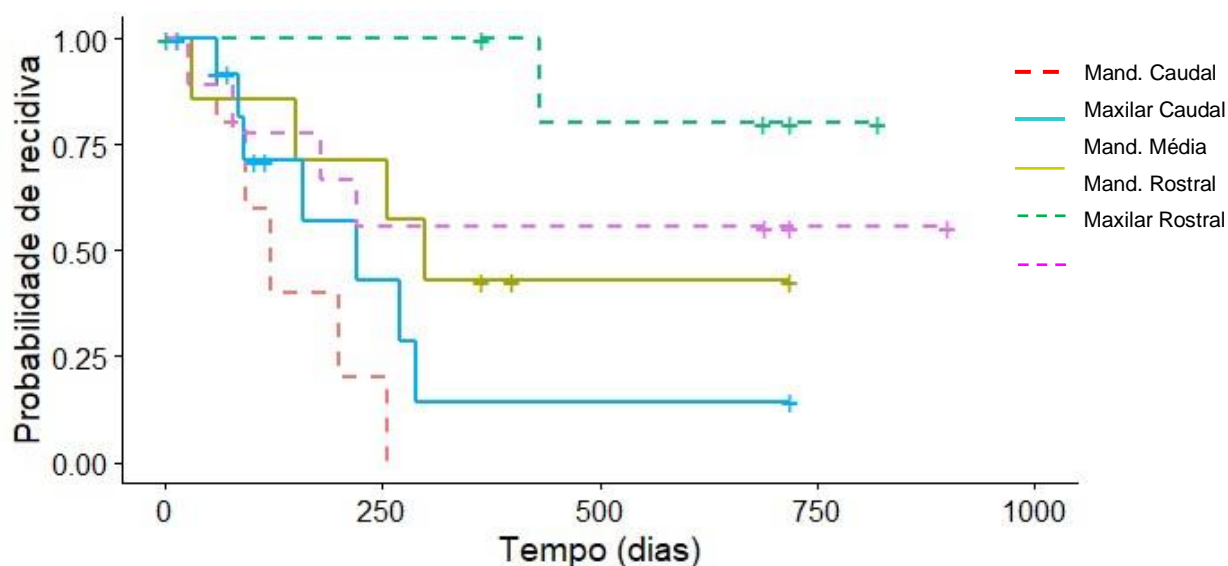
A primeira recidiva ocorreu no grupo com localização maxilar rostral e a última ocorreu no grupo com localização maxilar caudal. A maior probabilidade de ficar livre de doença um ano após a cirurgia pertence ao grupo com localização mandibular rostral, por ausência de recidivas nesta localização, e a menor pertence ao grupo com localização caudal, não sendo possível calculá-la para a localização mandibular caudal. O caso com maior período de acompanhamento clínico com ausência de recidiva pertence ao grupo com localização maxilar rostral.

Tabela 12 – Sistematização dos eventos primeira e última recidiva, probabilidade de permanecer livre de doença um ano após a cirurgia e o número de dias livres de doença de acordo com a localização tumoral.

Localização	1ª Recidiva (dias)	Última recidiva (dias)	PPLD um ano	Maior Nº de DLD
Mand. Rostral	NA	NA	100%	820
Mand. Média	32	255	42,9%	720
Mand. Caudal	60	122	NA	255
Maxilar Rostral	28	180	55,6%	900
Maxilar Caudal	84	289	14,3%	720

Na figura 7 estão representadas as curvas de Kaplan Meier para os ILD de cada uma das localizações dos grupos. Foi observada diferença estatisticamente significativa entre as curvas de ILD para os grupos de acordo com a localização por análise de *log-rank* ($p=0,006$).

Figura 7– Curvas de Kaplan-Meier do intervalo livre de doença de 43 casos de neoplasia oral maligna de acordo com a localização tumoral.



3.2.8. Intervalo livre de doença da amostra por método imagiológico utilizado

Neste estudo foi realizada radiografia em 13 casos, e tomografia computadorizada em 30 casos para avaliação e estadiamento pré-cirúrgico. A maior taxa de recidiva por grupo ocorreu nos animais submetidos a radiografia e a mediana de ILD foi maior neste grupo.

Tabela 13 – Sistematização dos casos, recidiva e mediana do ILD de acordo com o método radiológico utilizado.

Método Radiológico	Casos [n (%)]	Recidiva [n (%)]	% de recidiva por grupo	Mediana de ILD (dias)
TC	30 (69,8%)	9 (64,3%)	30,0%	220
Radiografia	13 (30,2%)	5 (35,7%)	38,4%	255

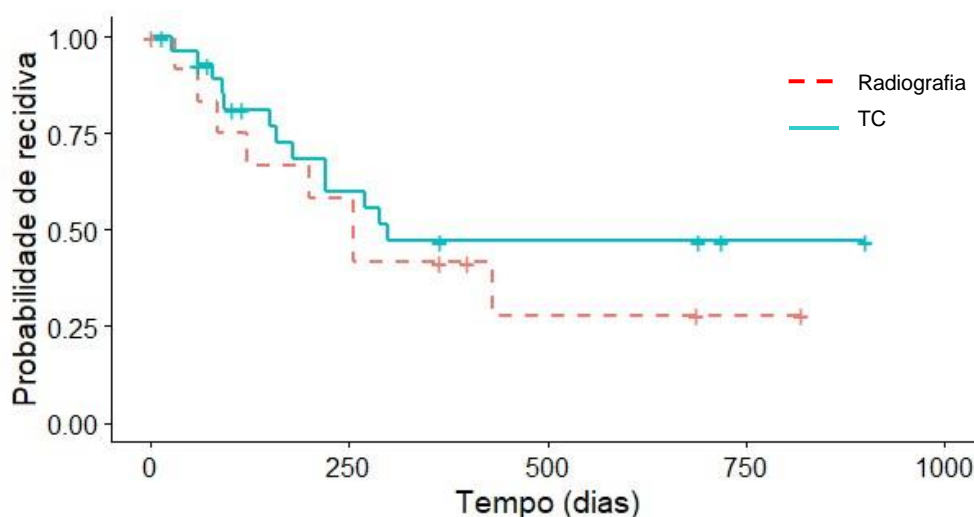
A primeira e última recidivas ocorreram no grupo que foi submetido a TC. A maior probabilidade de ficar livre de doença um ano após a cirurgia pertence ao grupo submetido a TC.

Tabela 14 – Sistematização dos eventos primeira e última recidiva, probabilidade de permanecer livre de doença um ano após a cirurgia e o número de dias livres de doença de acordo com o método radiológico utilizado.

Método Radiológico	1ª Recidiva (dias)	Última recidiva (dias)	PPLD um ano	Maior Nº de DLD
TC	28	289	47,0%	900
Radiografia	32	255	41,7%	820

O grupo submetido a TC apresentou uma melhor curva de ILD em comparação com o grupo submetido a radiografia, não tendo sido observada diferença estatisticamente significativa nas curvas de ILD entre os dois grupos do estudo, por análise *log-rank* ($p=0,4$).

Figura 8 – Curvas de Kaplan-Meier do intervalo livre de doença de 30 casos submetidos a TC e 13 casos submetidos a radiografia.



3.2.9. Intervalo livre de doença da amostra por tipo histológico

Os dados referentes ao tipo histológico do tumor estão descritos nas tabelas 15 e 16. A mediana do ILD mais baixa foi do OS, tendo sido também este grupo a ter a maior taxa de recidiva por grupo. Houve número semelhante de recidivas entre grupos, com os grupos de MM e de OS a observarem 4 casos de recidiva cada, e os grupos de CE e FS a observarem 3 casos de recidiva cada.

Tabela 15 – Sistematização dos casos, recidiva e mediana do ILD de acordo com o tipo histológico do tumor.

Tipo histológico	Casos [n (%)]	Recidiva [n (%)]	% de recidiva por grupo	Mediana de ILD (dias)
Melanoma Maligno	10 (23,3%)	4 (28,6%)	40,0%	210
Carcinoma Espinocelular	19 (44,2%)	3 (21,4%)	15,8%	400
Fibrossarcoma	8 (18,6%)	3 (21,4%)	37,5%	151
Osteossarcoma	6 (13,9%)	4 (28,6%)	66,7%	109,5

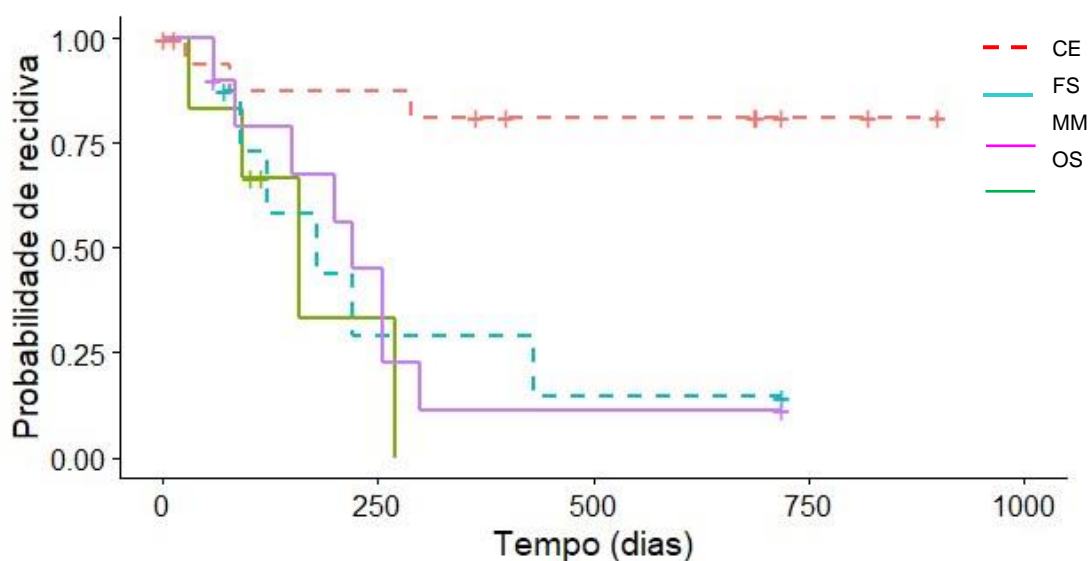
A primeira e última recidivas ocorreram no grupo com CE, sendo o maior período de acompanhamento clínico com ausência de recidiva também um caso deste grupo – 900 dias. A maior probabilidade de ficar livre de doença um ano após a cirurgia pertence ao grupo com CE e a menor ao grupo com MM. Não foi possível obter a probabilidade de permanecer livre de doença ao fim de um ano após a cirurgia do grupo com OS.

Tabela 16 – Sistematização dos eventos primeira e última recidiva, probabilidade de permanecer livre de doença um ano após a cirurgia e o número de dias livres de doença de acordo com tipo histológico do tumor.

Tipo histológico	1ª Recidiva (dias)	Última recidiva (dias)	PPLD um ano	Maior Nº de DLD
Melanoma Maligno	60	255	11,3%	720
Carcinoma Espinocelular	28	289	81,3%	900
Fibrossarcoma	122	220	29,2%	720
Osteossarcoma	32	270	NA	270

Na figura 9 estão representadas as curvas de Kaplan Meier para os ILD de cada um dos tipos histológicos. Foi observada diferença estatisticamente significativa entre as curvas de ILD para os grupos de acordo com o tipo histológico por análise de *log-rank* ($p=0,001$).

Figura 9 – Curvas de Kaplan-Meier do intervalo livre de doença de 43 casos de neoplasia oral maligna de acordo com o tipo histológico do tumor.



3.2.10. Intervalo livre de doença da amostra por utilização de quimioterapia adjuvante

Neste estudo foi realizada quimioterapia adjuvante em 15 casos. A maior taxa de recidiva por grupo ocorreu nos animais que receberam quimioterapia e a mediana de ILD foi maior no grupo que não recebeu quimioterapia adjuvante.

Tabela 17 – Sistematização dos casos, recidiva e mediana do ILD de acordo com a utilização de quimioterapia adjuvante.

Quimioterapia	Casos [n (%)]	Recidiva [n (%)]	% de recidiva por grupo	Mediana de ILD (dias)
Sim	15 (34,9%)	6 (42,9%)	40,0%	115
Não	28 (65,1%)	8 (57,1%)	28,6%	284

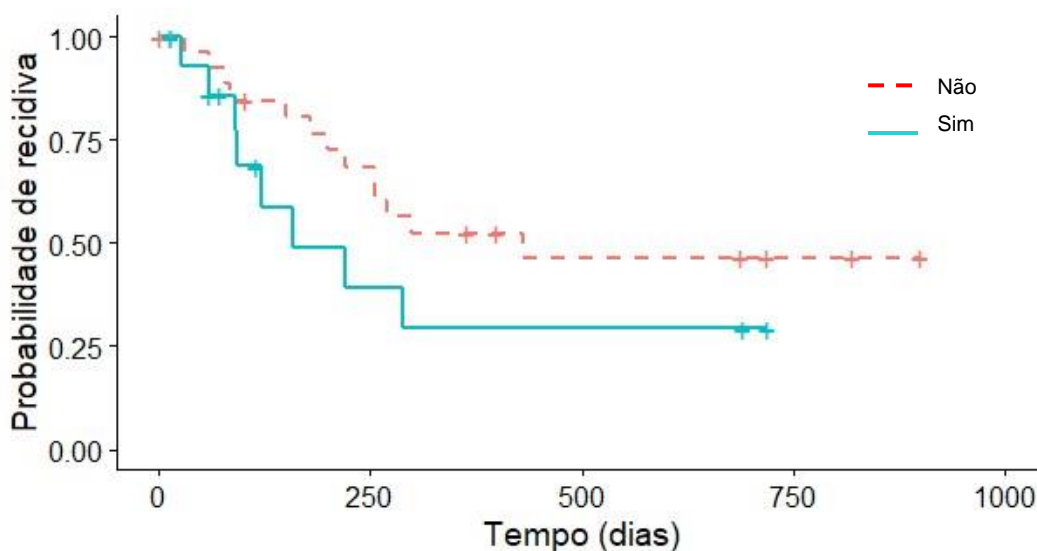
A primeira e última recidivas ocorreram no grupo que recebeu quimioterapia adjuvante. A maior probabilidade de ficar livre de doença um ano após a cirurgia pertence ao grupo que não recebeu quimioterapia adjuvante.

Tabela 18 – Sistematização dos eventos primeira e última recidiva, probabilidade de permanecer livre de doença um ano após a cirurgia e o número de dias livres de doença de acordo com a utilização de quimioterapia adjuvante.

Quimioterapia	1ª Recidiva (dias)	Última recidiva (dias)	PPLD um ano	Maior Nº de DLD
Sim	28	289	29,4%	720
Não	32	270	52,4%	900

O grupo que recebeu quimioterapia adjuvante apresentou pior curva de ILD em comparação com o grupo que não a recebeu, não tendo sido observada diferença estatisticamente significativa nas curvas de ILD entre os dois grupos do estudo, por análise *log-rank* ($p=0,2$).

Figura 10 – Curvas de Kaplan-Meier do intervalo livre de doença de 15 casos onde se utilizou quimioterapia adjuvante e 28 casos onde não se recorreu a quimioterapia adjuvante.



3.3. Descrição do tempo de sobrevida da amostra

Dos 43 animais da amostra, apenas se conseguiu o tempo de sobrevida de 29 casos, tendo sido registado o último dia de seguimento clínico dos outros 14 casos. Dos 29 casos em que foi recolhido o TS, 5 (17,2%) estavam vivos no fim do período de estudo. Apenas foi possível recolher o TS de 7 dos 21 casos da amostra que morreram por causas relacionadas com a neoplasia oral, tendo havido 17 animais que morreram por causas não atribuídas ao tumor. A primeira morte por causas relacionadas com a neoplasia oral ocorreu 60 dias após a cirurgia, e a última ocorreu 431 dias após a cirurgia.

3.4. Análise de independência de variáveis clínicas e histopatológicas

3.4.1. Recidiva local

Foi efetuado um teste de qui-quadrado de Pearson para determinar se a ocorrência de recidiva é dependente de alguma das seguintes variáveis: idade, sexo, estado das margens histológicas, tipo histológico, tamanho tumoral, presença de invasão óssea, localização, tipo de técnica radiográfica utilizada no diagnóstico e utilização de quimioterapia.

Todas as variáveis são independentes da ocorrência de recidiva, com exceção do estado das margens histológicas, como demonstrado na tabela 19.

Tabela 19 – Valores de p para o teste de independência de qui-quadrado de Pearson entre recidiva local e 9 variáveis clínicas e histopatológicas.

Variável	Teste de qui-quadrado de Pearson
Idade	$p = 0,06$
Sexo	$p = 0,13$
Margens	$p = 0,02^*$
Tipo Histológico	$p = 0,11$
Localização	$p = 0,26$
Tamanho	$p = 0,24$
Invasão Óssea	$p = 0,59$
Método radiológico	$p = 0,59$
Quimioterapia	$p = 0,44$

3.4.2. Margens

Foi efetuado um teste de qui-quadrado de Pearson para determinar se a obtenção de margens limpas ou contaminadas é dependente de alguma das seguintes variáveis: idade, sexo, tipo histológico, tamanho tumoral, presença de invasão óssea, localização e tipo de técnica radiográfica utilizada no diagnóstico.

Todas as variáveis são independentes da obtenção de margens limpas ou contaminadas, como demonstrado na tabela 20.

Tabela 20 – Valores de p para o teste de independência de qui-quadrado de Pearson entre margens e 7 variáveis clínicas e histopatológicas.

Variável	Teste de qui-quadrado de Pearson
Idade	$p = 0,15$
Sexo	$p = 0,39$
Tipo Histológico	$p = 0,89$
Localização	$p = 0,55$
Tamanho	$p = 0,06$
Invasão Óssea	$p = 0,44$
Método radiológico	$p = 0,93$

4. Discussão

A cavidade oral é a quarta localização mais comum de ocorrência de neoplasia no cão (Liptak & Withrow, 2013). O estabelecimento do prognóstico depende da determinação de diversos parâmetros. A classificação histológica, o estadiamento clínico, a localização tumoral e a capacidade de obtenção de margens limpas são de especial importância (Liptak & Withrow, 2013; Mestrinho et al., 2014; Tuohy et al., 2014; Martano et al., 2018).

Os objetivos deste estudo retrospectivo consistiram na identificação e análise de fatores de prognóstico pós-cirúrgico de cães com tumores malignos orais não odontogênicos, através da análise de variáveis clínicas ou histopatológicas com provável impacto no intervalo livre de doença, numa amostra de 43 animais, com 43 neoplasias.

Neste estudo o tamanho da amostra foi limitado, sendo constituída por 43 casos de neoplasia oral maligna. Devido às limitações inerentes a um estudo retrospectivo, a recolha de casos foi condicionada pelos critérios de inclusão escolhidos. Em medicina veterinária é comum haver perda de seguimento clínico do doente, levando a históricos clínicos frequentemente incompletos, e a informação clínica inconsistente, conduzindo à redução do número de animais em estudo. Não foi possível recolher a informação referente a uma das variáveis de 14 dos casos, tendo sido feita a análise de um subgrupo mais reduzido. No entanto, uma possível diminuição da variabilidade pode ter sido conseguida neste estudo, comparativamente a outros semelhantes, por todas as intervenções cirúrgicas terem sido efetuadas pelo mesmo cirurgião, reduzindo a variabilidade de abordagens entre tumores.

Neste estudo evidenciou-se uma sobrerrepresentação de elementos do sexo masculino, sendo estes resultados contrários ao que está descrito na bibliografia existente, onde não está reportada nenhuma predisposição de género (Liptak & Withrow, 2013; Munday et al., 2017; Sarowitz et al., 2017). Isto pode dever-se ao efeito do acaso, consequência do tamanho reduzido da amostra.

A idade média obtida neste estudo foi de 9,59 anos, concordante com o que está citado na literatura, na qual está descrita uma maior ocorrência em animais com idade média de 7 a 12 anos (Liptak & Withrow, 2013; Boston et al., 2014; Tuohy et al., 2014; Sarowitz et al., 2017; Thompson & Dittmer, 2017; Martano et al., 2018).

Houve uma distribuição semelhante de neoplasias com localização mandibular e maxilar, e com localização rostral e caudal, ao verificado na literatura (J. A. Ramos-Vara et al., 2000; Liptak & Withrow, 2013; Farcas et al., 2014; Munday et al., 2017; Martano et al., 2018).

A maioria dos tumores foi diagnosticado em estádios avançados de doença, tendo sido diagnosticados 23 tumores no estágio T2 e 16 no estágio T3, dos 43 casos da amostra. Foram também diagnosticados sinais de invasão óssea em 30 animais, o que é concordante com a literatura (Lommer & Verstraete, 2012; Liptak & Withrow, 2013; Munday et al., 2017; Sarowitz et al., 2017; Martano et al., 2018). É comum o diagnóstico tardio de neoplasias orais em medicina veterinária (Liptak & Withrow, 2013). Tumores com esta localização tendem a ser

de difícil visibilidade, não se fazendo acompanhar por alterações clínicas facilmente identificáveis, como deformações faciais evidentes. Só quando estes se encontram num estágio avançado de desenvolvimento é que se começam a verificar sinais clínicos, sendo a dedicação do tutor ao animal e o temperamento do mesmo fatores importantes para identificação e tratamento antecipados da neoplasia. O facto de a maioria dos animais terem de ser sedados ou anestesiados de forma a se poder fazer um exame da cavidade oral minucioso, também leva a que muitas vezes estas neoplasias só sejam diagnosticadas num estágio mais avançado. Devido à alta velocidade de evolução clínica destas neoplasias, o clínico deve ser rápido na elaboração de um diagnóstico e implementação das terapêuticas mais apropriadas a cada caso (Sarowitz et al., 2017; Thompson & Dittmer, 2017). A alta proporção de tumores dos grupos T2 e T3 pode também ser explicada pelo método empregue na medição dos tumores. Foi efetuada TC em 30 dos 43 casos, o que pode ter levado à obtenção de medidas maiores que as medidas clínicas (Berg, 2003; Arzi & Verstraete, 2012; Liptak & Withrow, 2013; Sarowitz et al., 2017; Martano et al., 2018).

Dos 7 casos de metastização linfática, 6 pertenciam ao grupo de animais diagnosticados com MM, e um caso no grupo com OS, não se tendo verificado animais com metástases à distância quando foi feito o diagnóstico. Dos 7 casos com metastização linfática, 6 acabaram por morrer ou ser eutanasiados por causas relacionadas com a neoplasia oral. A literatura reporta uma taxa de metastização de 55% para o MM, 10-36% para o CE, 0-23% para o FS e 35% para o OS (Garrett & Coyle, 2009; Frazier et al., 2012; Liptak & Withrow, 2013; Gardner et al., 2015; Sarowitz et al., 2017; Martano et al., 2018). O facto de não haverem animais no estágio M1 no estudo, muito provavelmente resulta de uma tendência na seleção de casos para cirurgia. Em medicina veterinária, normalmente, animais com metastização à distância não são considerados para intervenção cirúrgica, devido à sua intenção paliativa e não curativa, que muitos tutores estão reticentes em suportar financeiramente e pessoalmente. Outras possíveis explicações para a ausência de metastização pós-cirúrgica na amostra é a falta de confirmação histológica após ocorrer a morte de um animal com neoplasia oral e o facto do ato de eutanásia reduzir o tempo de vida do animal, restringindo a possibilidade de serem observadas metástases.

O tratamento de eleição neste estudo foi a excisão cirúrgica da massa oral. Foi administrada quimioterapia adjuvante a 15 dos 43 casos e consoante a informação que estava disponível no historial clínico, nenhum caso foi submetido a radioterapia, por ainda não estar amplamente disponível em Portugal, ou a imunoterapia. A abordagem cirúrgica é o tratamento de eleição para tumores na cavidade oral, descrito na literatura (Liptak & Withrow, 2013; Munday et al., 2017), sendo o papel da quimioterapia no controlo local de massas orais ainda motivo de discussão (Harvey, 1985; J. A. Ramos-Vara et al., 2000; Schmidt et al., 2001; Elmslie et al., 2008; Burton et al., 2011; Boston et al., 2014; Coyle et al., 2015). Este fator aliado a altos

custos financeiros e pessoais de um tutor de um animal submetido a quimioterapia, levaram a que não houvesse muitos casos em que se recorresse a esta terapêutica.

Neste estudo foram avaliadas histologicamente 43 peças cirúrgicas extirpadas de 43 animais com neoplasias orais. Foram conseguidos 26 casos de margens limpas e 17 de margens contaminadas. A taxa de recidiva local da amostra deste estudo foi de 32,6%, sendo que no grupo com margens limpas a taxa de recidiva foi de 19,2% e no grupo com margens contaminadas a taxa foi de 52,9%. Foi também determinada a dependência entre a recidiva local e o estado histológico das margens através do teste de qui-quadrado de Pearson. Os valores referidos na literatura acerca da taxa de recidiva local para tumores da cavidade oral são de 45% para o MM, 10 a 29% para o CE, 24 a 57% para o FS e 15 a 100% para o OS, consoante se a localização é maxilar ou mandibular (Liptak & Withrow, 2013; Gardner et al., 2015; Sarowitz et al., 2017; Martano et al., 2018), o que é semelhante ao obtido neste estudo. Segundo a bibliografia, o prognóstico da maioria das neoplasias orais está diretamente relacionado com a taxa de recidiva destas, a qual está relacionada com a capacidade em se obter margens limpas, embora estas não excluam a possibilidade de ocorrência de recidiva (Freeman et al., 2003; Liptak & Withrow, 2013; Mestrinho et al., 2014; Milovancev & Russell, 2017; Sarowitz et al., 2017). A identificação da recidiva local é, portanto, um fator que permite a avaliação do controlo local da neoplasia, muitas vezes sendo sinónimo de morte, porque tumores recorrentes são mais difíceis de tratar do que tumores primários, e porque muitas vezes os tutores se opõem a uma segunda intervenção cirúrgica (Lommer & Verstraete, 2012), pelo que se reveste de especial importância o estudo dos fatores que levam à diminuição da sua ocorrência.

Neste estudo 21 (48,8%) mortes ocorreram por causas relacionadas com a neoplasia oral, incluindo os casos onde foi efetuada a eutanásia, só sendo possível recolher o TS de 7 destes casos. Apesar deste facto, foi possível observar que a ocorrência de morte está relacionada com a recidiva local, visto que dos 21 animais que morreram ou foram eutanasiados por causas relacionadas com a neoplasia oral, 14 (66,7%) apresentaram recidiva local. O tamanho pequeno da amostra apenas permitiu fazer uma descrição dos resultados, pelo que não foi feita análise estatística do TSM, tendo sido feita a análise do ILD para determinar o prognóstico. As opções terapêuticas disponíveis, a disponibilidade pessoal e financeira do tutor para um tratamento prolongado no tempo, e a realização de eutanásia são fatores que podem influenciar o tempo de sobrevivência mediano de animais com neoplasias malignas (Lommer & Verstraete, 2012).

A mediana do ILD da amostra deste estudo foi 220 dias, com uma amplitude de 28 a 900 dias, encontrando-se 67,5% dos animais livres de recidiva no final do estudo. Foi possível estabelecer uma comparação, dentro do que é possível comparar, com os resultados obtidos num estudo retrospectivo recente com 234 casos com neoplasias orais no cão. Este estudo estimou um ILD mediano de 310 dias, com uma amplitude de 12-2404 dias, para animais com

MM, CE, FS e OS submetidos unicamente a cirurgia (Sarowitz et al., 2017). A probabilidade de permanecer livre de doença um ano após cirurgia foi de 45,4% (IC95%, 31,7%-65,0%). A literatura normalmente não se refere à probabilidade de permanecer livre de doença um ano após a cirurgia para as neoplasias orais em conjunto, normalmente estudando cada tipo histológico em separado, pois este tem bastante influência na anterior, assunto discutido posteriormente neste trabalho. É normalmente utilizado como parâmetro de prognóstico a sobrevivência global. Há pelo menos um estudo recente que comparou a probabilidade de sobrevida ao fim de um ano de animais com várias neoplasias orais benignas e malignas, incluindo os de origem odontogénica como o ameloblastoma acantomatoso e o fibroma periférico odontogénico, obtendo um valor de probabilidade de sobrevida ao fim de um ano de 18,6%, apesar desta ser de 100% para os tumores com origem odontogénica e outros tumores benignos (Sarowitz et al., 2017). De todas as variáveis estudadas, o estado histológico das margens, o tipo histológico, o tamanho e a localização tumorais mostraram ter um impacto significativo no ILD da amostra. Nos casos em que se obteve margens limpas a probabilidade de recidiva foi menor, e o ILD maior, o que é sinónimo de melhor prognóstico. Provou-se ainda que existe dependência entre as variáveis margens histológicas e recidiva local através do teste de qui-quadrado de Pearson. Todas estas informações concordam com o descrito na literatura, apesar de haver apenas um estudo recente (Sarowitz et al., 2017), que seja do conhecimento do autor deste trabalho, que tenha relacionado o ILD de vários tipos histológicos de neoplasias orais malignas em cães com a obtenção de margens limpas, sendo que a maioria dos estudos usa a variável sobrevivência global ou só estuda um tipo histológico independentemente (Salisbury et al., 1986; Kosovsky et al., 1991; Ciekot et al., 1994; Hahn et al., 1994; Frazier et al., 2012; Fulton et al., 2013; Liptak & Withrow, 2013; Tuohy et al., 2014; Mestrinho et al., 2014; Coyle et al., 2015; Gardner et al., 2015; Sarowitz et al., 2017; Martano et al., 2018). Em retrospectiva, ter-se-ia conseguido resultados mais significativos se fosse estudada a influência de cada variável no ILD por tipo histológico separadamente, mas o tamanho reduzido da amostra já introduz alguma margem de erro num estudo conjunto, a qual iria ser maior numa amostra mais pequena.

Foram verificadas diferenças estatisticamente significativas no ILD consoante o tipo histológico do tumor oral ($p=0,001$). Não foi possível calcular a probabilidade de permanecer livre de doença um ano após a cirurgia para o OS, devido a todos os animais terem morrido ou deixou de ser feito o acompanhamento clínico antes deste período de tempo ter acabado, sendo o maior número de dias livres de doença deste tipo histológico, de 270 dias. Houve igual distribuição de localizações mandibular e maxilar para o OS, com 2 casos cada, com a localização mandibular a registar menores ILD que a localização maxilar, o que vai contra o que está descrito na literatura, que descreve pior prognóstico para animais submetidos a maxilectomia, comparativamente à mandibulectomia (Kosovsky et al., 1991; Heyman et al., 1992; Wallace et al., 1992; Lascelles et al., 2003, 2004; Verstraete, 2005; Liptak & Withrow,

2013; Sarowitz et al., 2017). Estes resultados podem ser explicados pela localização caudal de 5 e média de 1 dos OS deste estudo, e pelo facto de os tumores com localização mandibular terem apresentado margens contaminadas. Ao comparar as curvas de ILD e a probabilidade de permanecer livre de doença ao fim de um ano após a cirurgia, de cada um dos tipos histológicos, foi possível verificar que o CE foi o que apresentou melhor prognóstico relativo à ocorrência de recidiva, o que é concordante, dentro do possível, com diferentes estudos que usaram a sobrevivência global como variável de avaliação de prognóstico (Fulton et al., 2013; Mestrinho et al., 2014; Sarowitz et al., 2017; Martano et al., 2018).

A localização tumoral teve diferenças significativas nas curvas de ILD ($p=0,006$), não tendo sido possível calcular a probabilidade de permanecer vivo um ano após a cirurgia da localização mandibular caudal, sendo o maior ILD deste grupo de 255 dias, e tendo mais de metade destes casos apresentado recidiva local. A localização com melhor prognóstico foi a mandibular rostral, não tendo apresentado nenhuma recidiva, independentemente do tipo histológico. Em geral, tumores com localização caudal tiveram piores curvas de ILD, do que os com localização rostral, como seria de esperar. A literatura, como já referido, considera que animais submetidos a maxilectomia têm pior prognóstico que animais submetidos a mandibulectomia, sobretudo devido à proximidade de estruturas vitais de massas localizadas na maxila, tornando a excisão com margens amplas mais complexa (Kosovsky et al., 1991; Heyman et al., 1992; Wallace et al., 1992; Lascelles et al., 2003, 2004; Verstraete, 2005; Liptak & Withrow, 2013; Sarowitz et al., 2017). A localização caudal também está descrita como tendo pior prognóstico, mas possivelmente pela dificuldade de acessos cirúrgicos, levando à excisão incompleta da massa, levando à recidiva local, ou pela facilidade com que passam despercebidas até um estágio mais avançado de desenvolvimento (Fulton et al., 2013; Liptak & Withrow, 2013; Mestrinho et al., 2014; Munday et al., 2017; Sarowitz et al., 2017; Martano et al., 2018).

O tamanho tumoral também demonstrou ter diferenças estatisticamente significativas nas curvas do ILD das três categorias de tamanho estudadas neste trabalho ($p=0,04$). O grupo T1 não apresentou nenhuma recidiva e o grupo T3 foi o que obteve a pior mediana do ILD e a pior probabilidade de permanecer livre de doença ao fim de um ano após a cirurgia, comparativamente aos outros dois grupos. Estes resultados refletem o que se encontra no estudo de Sarowitz *et al.* (2017) que relacionou o ILD com o tamanho do tumor de 129 casos de neoplasias orais em cães, e que reportou que tumores com tamanho inferior a 2cm têm menor risco de recidiva do que os tumores com 2 a 4cm, que por sua vez têm menor risco de recidiva que tumores com tamanho superior a 4cm de diâmetro de eixo maior. Outros artigos que incidem sobre a sobrevivência global de cada tipo histológico individualmente, acharam relação entre a sobrevivência global e o tamanho do tumor, reportando melhor prognóstico quanto mais pequena for a massa (Garrett & Coyle, 2009; Liptak & Withrow, 2013; Farcas et al., 2014; Tuohy et al., 2014; Gardner et al., 2015).

O sexo e a idade não constituíram fatores de prognóstico para a ocorrência de recidiva, não tendo sido achadas diferenças estatisticamente significativas entre as curvas de ILD de ambas as variáveis (sexo $p=0,06$; idade $p=0,08$). Nenhuma destas variáveis está reportada como fator que influencie o tempo até à recidiva em neoplasias orais para nenhum tipo histológico (Garrett & Coyle, 2009; Liptak & Withrow, 2013; Munday et al., 2017; Sarowitz et al., 2017).

A presença de invasão óssea também não demonstrou ter diferenças estatisticamente significativas entre as curvas de ILD ($p=0,6$), e o grupo com presença de invasão óssea teve uma maior probabilidade de permanecer livre de doença ao fim de um ano após a cirurgia, o que não concorda com a literatura. A classificação TNM criada pela Organização Mundial de Saúde separa o estadiamento de T em a e b, sem e com evidência de invasão óssea, respetivamente (Owen, 1980). Está demonstrada a diferença necessária na abordagem e no prognóstico de neoplasias com e sem invasão óssea (Kosovsky et al., 1991; White, 1991; Liptak & Lascelles, 2012; Lommer & Verstraete, 2012; Liptak & Withrow, 2013; Munday et al., 2017). Estes resultados podem ser justificados pela sobre-representação de animais com invasão óssea, com mais do dobro do número de casos que no outro grupo. O facto da probabilidade de permanecer livre de doença ao fim de um ano após a cirurgia ser maior no grupo com invasão óssea também pode ser explicado pela abordagem cirúrgica escolhida, com estes animais a serem submetidos a técnicas mais agressivas do que animais que não apresentavam sinais de invasão óssea, e que foram submetidos, provavelmente, a técnicas mais conservadoras.

Neste estudo não foi evidenciada associação entre o ILD e o método radiológico utilizado pré-cirurgicamente ($p=0,4$). Como já referido anteriormente, a TC é um meio de diagnóstico extremamente útil no estadiamento e planeamento pré-cirúrgico, pois permite ao cirurgião avaliar a extensão da exérese a ser feita, bem como planejar as margens cirúrgicas e decidir se a abordagem terapêutica é viável. Tendo em conta este facto, o resultado obtido neste estudo é algo inesperado, mas que pode ser explicado por um viés de seleção de casos para serem submetidos a TC. Normalmente animais com neoplasias orais de maior volume necessitam de uma avaliação mais pormenorizada da extensão da lesão, sendo a radiografia um meio radiológico insuficiente.

A utilização de quimioterapia adjuvante também não demonstrou associação com o ILD ($p=0,2$). A quimioterapia normalmente, quando é usada, serve para ajudar no controlo da recidiva local e para reduzir o risco de metastização, ainda que o seu papel em conseguir estes efeitos, em neoplasias orais, seja motivo de debate (J. A. Ramos-Vara et al., 2000; Freeman et al., 2003; Liptak & Withrow, 2013; Boston et al., 2014). O grupo submetido a quimioterapia teve pior probabilidade de permanecer livre de doença ao fim de um ano após a cirurgia, e maior taxa de recidiva por grupo, e isto pode ser explicado pelo mesmo viés referido no parágrafo anterior, referente ao método radiológico utilizado. Animais com pior prognóstico pré-cirúrgico foram mais selecionados para serem submetidos a quimioterapia.

5. Conclusão

Tumores malignos orais não odontogênicos no cão têm um comportamento biológico muito variável. A elevada taxa de recidiva local e de mortalidade destas neoplasias em medicina veterinária sugere um prognóstico reservado, apesar do desfecho clínico poder ser muito diferente entre animais no mesmo estágio e dentro do mesmo tipo histológico.

Independentemente da variável estudada, a existência, ou não, de células tumorais nas margens cirúrgicas é a variável que este estudo sugere como a mais determinante para a ocorrência de recidiva local e consequentemente para o intervalo livre de doença.

Bibliografia

- Adams, V. J., Evans, K. M., Sampson, J., & Wood, J. L. N. (2010). Methods and mortality results of a health survey of purebred dogs in the UK. *Journal of Small Animal Practice*, 51(10), 512–524.
- Arzi, B., & Verstraete, F. J. M. (2012). Clinical staging and biopsy of maxillofacial tumors. In F. J. M. Verstraete (Ed.), *Oral and maxillofacial surgery in dogs and cats* (1st ed., pp. 373–380). London, UK: Saunders Elsevier.
- Bateman, K. E., Catton, P. A., Pennock, P. W., & Kruth, S. A. (1994). 0-7-21 radiation therapy for the treatment of canine oral melanoma. *Journal of Veterinary Internal Medicine*, 8(4), 267–272.
- Berg, J. (2003). Surgical therapy. In D. G. Slatter (Ed.), *Textbook of Small Animal Surgery* (3rd ed., pp. 2324–2328). Philadelphia, PA: Saunders.
- Bergman, P. J., Mcknight, J., Novosad, A., Charney, S., Farrelly, J., Craft, D., ... Wolchok, J. D. (2003). Advances in brief long-term survival of dogs with advanced malignant melanoma after DNA vaccination with xenogeneic human tyrosinase: a phase I trial. *Clinical Cancer Research*, 9, 1284–1290.
- Bertone, E. R., Snyder, L. A., & Moore, A. S. (2003). Environmental and lifestyle risk factors for oral squamous cell carcinoma in domestic cats. *Journal of Veterinary Internal Medicine*, 17, 557–562.
- Bezuidenhout, A. J. (2013). The Lymphatic System. In H. E. Evans & M. E. Miller (Eds.), *Miller's anatomy of the dog* (4th ed., pp. 535–562). St Louis: Elsevier.
- Boston, S. E., Lu, X., Culp, W. T. N., Montinaro, V., Romanelli, G., Dudley, R. M., ... Buracco, P. (2014). Efficacy of systemic adjuvant therapies administered to dogs after excision of oral malignant melanomas: 151 cases (2001–2012). *Journal of the American Veterinary Medical Association*, 245(4), 401–407.
- Brønden, L. B., Eriksen, T., & Kristensen, A. T. (2009). Oral malignant melanomas and other head and neck neoplasms in Danish dogs-data from the Danish Veterinary Cancer Registry. *Acta Veterinaria Scandinavica*, 51(1), 54.
- Burton, J. H., Mitchell, L., Thamm, D. H., Dow, S. W., & Biller, B. J. (2011). Low-Dose Cyclophosphamide Selectively Decreases Regulatory T Cells and Inhibits Angiogenesis in Dogs with Soft Tissue Sarcoma. *Journal of Veterinary Internal Medicine*, 25, 920–926.
- Carpenter, L., Withrow, S. J., & Powers, B. E. (1993). Squamous cell carcinoma of the tongue in 10 dogs. *Journal of the American Animal Hospital Association*, 29(17), 17–24.
- Chun, R., & de Lorimier, L. P. (2003). Update on the biology and management of canine osteosarcoma. *The Veterinary Clinics Small Animal Practice*, 33(3), 491–516.
- Ciekot, P. A., Powers, B. E., Withrow, S. J., Straw, R. C., Ogilvie, G. K., & LaRue, S. M. (1994). Histologically low-grade, yet biologically high-grade, fibrosarcomas of the mandible and

- maxilla in dogs: 25 cases (1982-1991). *Journal of the American Veterinary Medical Association*, 204(4), 610–615.
- Coyle, V. J., Rassnick, K. M., Borst, L. B., Jr, C. O. R., Northrup, N. C., Fan, T. M., & Garrett, L. D. (2015). Biological behaviour of canine mandibular osteosarcoma . A retrospective study of 50 cases (1999 – 2007). *Veterinary and Comparative Oncology*, 13(2), 89–97.
- Cullen, J. M., & Breen, M. (2017). An overview of molecular cancer pathogenesis, prognosis, and diagnosis. In D. J. Meuten (Ed.), *Tumors in Domestic Animals* (5th ed., pp. 9–34). New York: Wiley Blackwell.
- Dank, G., Rassnick, K. M., Sokolovsky, Y., Garrett, L. D., Post, G. S., Kitchell, B. E., ... Segev, G. (2014). Use of adjuvant carboplatin for treatment of dogs with oral malignant melanoma following surgical excision. *Veterinary and Comparative Oncology*, 12(1), 78–84.
- Dennis, M. M., Mcsporrnan, K. D., Bacon, N. J., Schulman, F. Y., Foster, R. A., & Powers, B. E. (2011). Prognostic factors for cutaneous and subcutaneous soft tissue sarcomas in dogs. *Veterinary Pathology*, 48(1), 73–84.
- Dobson, J. M., Samuel, S., Milstein, H., Rogers, K., & Wood, J. L. N. (2002). Canine neoplasia in the UK: Estimates of incidence rates from a population of insured dogs. *Journal of Small Animal Practice*, 43(6), 240–246.
- Egenvall, A., Nødtvedt, A., & von Euler, H. (2007). Bone tumors in a population of 400 000 insured Swedish dogs up to 10 y of age: Incidence and survival. *Canadian Journal of Veterinary Research*, 71(4), 292–299.
- Ehrhart, E. J., Kamstock, D. A., & Powers, B. E. (2013). The Pathology of Neoplasia. In S. J. Withrow, D. M. Vail, & R. L. Page (Eds.), *Withrow and MacEwen's Small Animal Clinical Oncology* (5th ed., pp. 51–67). St Louis: Saunders Elsevier.
- Ehrhart, N. P., Ryan, S. D., & Fan, T. M. (2013). Tumors of the Skeletal System. In S. J. Withrow, D. M. Vail, & R. L. Page (Eds.), *Withrow and MacEwen's Small Animal Clinical Oncology* (5th ed., pp. 463–503). St Louis: Saunders Elsevier.
- Elmslie, R. E., Glawe, P., & Dow, S. W. (2008). Metronomic therapy with cyclophosphamide and piroxicam effectively delays tumor recurrence in dogs with incompletely resected soft tissue sarcomas. *Journal of Veterinary Internal Medicine*, 22(6), 1373–1379.
- Emms, S. G. (1987). The management of oral tumours in dogs and cats. *Australian Veterinary Journal*, 64(1), 22–25.
- Farcas, N., Arzi, B., & Verstraete, F. J. M. (2014). Oral and maxillofacial osteosarcoma in dogs: A review. *Veterinary and Comparative Oncology*, 12(3), 169–180.
- Fiani, N., Verstraete, F. J. M., Kass, P. H., & Cox, D. P. (2011). Clinicopathologic characterization of odontogenic tumors and focal fibrous hyperplasia in dogs. *Journal of the American Veterinary Medical Association*, 238(4), 495–500.
- Forrest, L. J., Chun, R., Adams, W. M., Cooley, A. J., & Vail, D. M. (2000). Postoperative

- radiotherapy for canine soft tissue sarcoma. *Journal of Veterinary Internal Medicine*, 14, 578–582.
- Frazier, S. A., Johns, S. M., Ortega, J., Zwingenberger, A. L., Kent, M. S., Hammond, G. M., ... Skorupski, K. A. (2012). Outcome in dogs with surgically resected oral fibrosarcoma (1997–2008). *Veterinary and Comparative Oncology*, 10(1), 33–43.
- Freeman, K. P., Hahn, K. A., Harris, F. D., & King, G. K. (2003). Treatment of dogs with oral melanoma by hypofractionated radiation therapy and platinum-based chemotherapy (1987–1997). *Journal of Veterinary Internal Medicine*, 17, 96–101.
- Fulton, A. J., Nemec, A., Murphy, B. G., Kass, P. H., & Verstraete, F. J. M. (2013). Risk factors associated with survival in dogs with nontonsillar oral squamous cell carcinoma: 31 cases (1990–2010). *Journal of the American Veterinary Medical Association*, 243(5), 696–702.
- Gardner, H., Fidel, J., Haldorson, G., Dernell, W., & Wheeler, B. (2015). Canine oral fibrosarcomas: A retrospective analysis of 65 cases (1998–2010). *Veterinary and Comparative Oncology*, 13(1), 40–47.
- Garrett, L. D., & Coyle, V. J. (2009). Finding and treating oral melanoma, squamous cell carcinoma, and fibrosarcoma in dogs. *Vet Med*, 11(66), 74–81.
- Gendler, A., Lewis, J. R., Reetz, J. A., & Schwarz, T. (2010). Computed tomographic features of oral squamous cell carcinoma in cats: 18 cases (2002–2008). *Journal of the American Veterinary Medical Association*, 236(3), 319–325.
- Gilson, S. D. (1998). Principles of surgery for cancer palliation and treatment of metastases. *Clinical Techniques in Small Animal Practice*, 13(1), 65–69.
- Grimes, J. A., Matz, B. M., Christopherson, P. W., Koehler, J. W., Cappelle, K. K., Hlusko, K. C., & Smith, A. (2017). Agreement Between Cytology and Histopathology for Regional Lymph Node Metastasis in Dogs With Melanocytic Neoplasms. *Veterinary Pathology*, 54(4), 579–587.
- Grimes, J. A., Mestrinho, L. A., Berg, J., Cass, S., Oblak, M. L., Murphy, S., ... Matz, B. M. (2019). Histologic evaluation of mandibular and medial retropharyngeal lymph nodes during staging of oral malignant melanoma and squamous cell carcinoma in dogs. *Journal of the American Veterinary Medical Association*, 254(8), 938–943.
- Grosenbaugh, D. A., Leard, A. T., Bergman, P. J., Klein, M. K., Meleo, K., Susaneck, S., ... Wolchok, J. D. (2011). Safety and efficacy of a xenogeneic DNA vaccine encoding for human tyrosinase as adjunctive treatment for oral malignant melanoma in dogs following surgical excision of the primary tumor. *American Journal of Veterinary Research*, 72(12), 1631–1638.
- Hahn, K. A., DeNicola, D. B., Richardson, R. C., & Hahn, E. A. (1994). Canine oral malignant melanoma: Prognostic utility of an alternative staging system. *Journal of Small Animal Practice*, 35, 251–256.
- Hansen, A. E., Kristensen, A. T., Law, I., Jørgensen, J. T., & Engelholm, S. A. (2010). Hypoxia-

- inducible factors – regulation , role and comparative aspects in tumourigenesis. *Veterinary and Comparative Oncology*, 9(1), 16–37.
- Harvey, H. J. (1980). Cryosurgery of oral tumors in dogs and cats. *Veterinary Clinics of North America: Small Animal Practice*, 10(4), 821–830.
- Harvey, H. J. (1985). Oral Tumors. *Veterinary Clinics of North America: Small Animal Practice*, 15(3), 493–500.
- Herring, E. S., Smith, M. M., & Robertson, J. L. (2002). Lymph node staging of oral and maxillofacial neoplasms in 31 dogs and cats. *Journal of Veterinary Dentistry*, 19(3), 122–126.
- Heyman, S. J., Diefenderfer, D. L., Goldschmidt, M. H., & Newton, C. D. (1992). Canine axial skeletal osteosarcoma - a retrospective study of 116 cases (1986 to 1989). *Veterinary Surgery*, 21(4), 304–310.
- Hosoya, K., Poulson, J. M., & Azuma, C. (2008). Osteoradionecrosis and radiation induced bone tumors following orthovoltage radiation therapy in dogs. *Veterinary Radiology and Ultrasound*, 49(2), 189–195.
- Jongeward, S. J. (1985). Primary Bone Tumors. *Veterinary Clinics of North America: Small Animal Practice*, 15(3), 609–641.
- Kainhofer, V., Smolle, M. A., Szkandera, J., Liegl-Atzwanger, B., Maurer-Ertl, W., Gerger, A., ... Leithner, A. (2016). The width of resection margins influences local recurrence in soft tissue sarcoma patients. *European Journal of Surgical Oncology*, 42(6), 899–906.
- Kosovsky, J. K., Matthiesen, D. T., Marretta, S. M., & Patnaik, A. K. (1991). Results of partial mandibulectomy for the treatment of oral tumors in 142 dogs. *Veterinary Surgery*, 20(6), 397–401.
- Ku, C.-K., Kass, P. H., & Christopher, M. M. (2017). Cytologic – histologic concordance in the diagnosis of neoplasia in canine and feline lymph nodes: a retrospective study of 367 cases. *Veterinary and Comparative Oncology*, 15(4), 1206–1217.
- Lantz, G. C. (2012a). Mandibulectomy techniques. In F. J. M. Verstraete (Ed.), *Oral and Maxillofacial Surgery in Dogs and Cats* (1st ed., pp. 467–479). London, UK: Saunders Elsevier.
- Lantz, G. C. (2012b). Maxillectomy techniques. In F. J. M. Verstraete (Ed.), *Oral and Maxillofacial Surgery in Dogs and Cats* (1st ed., pp. 451–465). London, UK: Saunders Elsevier.
- Lascelles, B. D. X. (2011). Oral tumours. In Jane M Dobson & B. D. X. Lascelles (Eds.), *BSAVA Manual of Canine and Feline Oncology* (3rd ed., pp. 191–201). Quedgeley, Gloucs, United Kingdom: British Small Animal Veterinary Association.
- Lascelles, B. D. X., Henderson, R. A., Seguin, B., Liptak, J. M., & Withrow, S. J. (2004). Bilateral rostral maxillectomy and nasal planectomy for large rostral maxillofacial neoplasms in six dogs and one cat. *Journal of the American Animal Hospital Association*,

- Lascelles, B. D. X., Thomson, M. J., Dernell, W. S., Straw, R. C., Lafferty, M., & Withrow, S. J. (2003). Combined dorsolateral and intraoral approach for the resection of tumors of the maxilla in the dog. *Journal of the American Animal Hospital Association*, 39, 294–305.
- Liptak, J. M., & Lascelles, B. D. X. (2012). Oral tumors. In S. T. Kudnig & B. Séguin (Eds.), *Veterinary Surgical Oncology* (1st ed., pp. 119–174). Chichester, West Sussex, UK: Wiley Blackwell.
- Liptak, J. M., & Withrow, S. J. (2013). Cancer of the Gastrointestinal Tract. Section A: Oral tumors. In S. J. Withrow, D. M. Vail, & R. L. Page (Eds.), *Withrow and MacEwen's Small Animal Clinical Oncology* (5th ed., pp. 381–395). St Louis: Saunders Elsevier.
- Lommer, M. J., & Verstraete, F. J. M. (2012). Principles of oral oncologic surgery. In F. J. M. Verstraete (Ed.), *Oral and maxillofacial surgery in dogs and cats* (1st ed., pp. 423–430). London, UK: Saunders Elsevier.
- MacEwen, E. G. (1990). Spontaneous tumors in dogs and cats: Models for the study of cancer biology and treatment. *Cancer and Metastasis Reviews*, 9(2), 125–136.
- MacEwen, E. G., Kurzman, I. D., Vail, D. M., Dubielzig, R. R., Everlith, K., Madewell, B. R., ... Fidel, J. (1999). Adjuvant therapy for melanoma in dogs : Results of randomized clinical trials using surgery , liposome-encapsulated muramyl tripeptide , and granulocyte macrophage colony-stimulating factor. *Clinical Cancer Research*, 5(2), 4249–4258.
- MacEwen, E. G., Patnaik, A. K., Harvey, H. J., Hayes, A. A., & Matus, R. (1986). Canine Oral Melanoma : Comparison of Surgery Versus Surgery Plus Corynebacterium parvum. *Cancer Investigation*, 4(5), 397–402.
- Marcellin-Little, D. J., Deyoung, D. J., Thrall, D. E., & Merrill, C. L. (1999). Osteosarcoma at the site of bone infarction associated with total hip arthroplasty in a dog. *Veterinary Surgery*, 28(1), 54–60.
- Martano, M., Iussich, S., Morello, E., & Buracco, P. (2018). Canine oral fibrosarcoma: Changes in prognosis over the last 30 years? *The Veterinary Journal*, 241, 1–7.
- Mestrinho, L. A., Faísca, P., Peleteiro, M. C., & Niza, M. M. R. E. (2014). PCNA and grade in 13 canine oral squamous cell carcinomas : association with prognosis. *Veterinary and Comparative Oncology*, 15(1), 18–24.
- Milovancev, M., & Russell, D. S. (2017). Surgical margins in the veterinary cancer patient. *Veterinary and Comparative Oncology*, 15(4), 1136–1157.
- Morgan, J. P., Ackerman, N., Bailey, C. S., & Pool, R. R. (1980). [OBJ]Vertebral Tumors in the Dog: a Clinical, Radiologic, and Pathologic Study of 61 Primary and Secondary Lesions. *Veterinary Radiology*, 21, 197–212.
- Morris, J., & Dobson, J. M. (2001). Head and Neck. In J. Morris & J. M. Dobson (Eds.), *Small Animal Oncology* (1st ed., pp. 94–124). Oxford, United Kingdom: Blackwell Science.
- Mueller, F., Fuchs, B., & Kaser-Hotz, B. (2007). Comparative biology of human and canine

- osteosarcoma. *Anticancer Research*, 27, 155–164.
- Munday, J. S., Löhr, C. V., & Kiupel, M. (2017). Tumors of the alimentary tract. In Donald J. Meuten (Ed.), *Tumors in Domestic Animals* (5th ed., pp. 507–609). New York: Wiley Blackwell.
- Nemec, A., Murphy, B. G., Jordan, R. C., Kass, P. H., & Verstraete, F. J. M. (2013). Oral papillary squamous cell carcinoma in twelve dogs. *Journal of Comparative Pathology*, 150(2–3), 155–161.
- Ottinod, J. M., Smedley, R. C., Walshaw, R., Hauptman, J. G., Kiupel, M., & Obradovich, J. E. (2013). A retrospective analysis of the efficacy of Oncept vaccine for the adjunct treatment of canine oral malignant melanoma. *Veterinary and Comparative Oncology*, 11, 219–229.
- Owen, L. N. (1980). TNM Classification of tumours in domestic animals. *World Health Organisation*, 1–52.
- Poirier, V. J., Bley, C. R., Roos, M., & Kaser-hotz, B. (2006). Efficacy of radiation therapy for the treatment of macroscopic canine oral soft tissue sarcoma. *In Vivo*, 20, 415–420.
- Proulx, D. R., Ruslander, D. M., Dodge, R. K., Hauck, M. L., Williams, L. E., Horn, B., ... Thrall, D. E. (2003). A retrospective analysis of 140 dogs with oral melanoma treated with external beam radiation. *Veterinary Radiology and Ultrasound*, 44(3), 352–359.
- Ramos-Vara, J. A., Beissenherz, M. E., Miller, M. A., Johnson, G. C., Pace, L. W., Fard, A., & Kottler, S. J. (2000). Retrospective study of 338 canine oral melanomas with clinical, histologic, and immunohistochemical review of 129 cases. *Veterinary Pathology*, 37(6), 597–608.
- Ramos-Vara, J., & Borst, L. B. (2017). Immunohistochemistry: Fundamentals and Applications in Oncology. In D. J. Meuten (Ed.), *Tumors in Domestic Animals* (5th ed., pp. 44–87). New York: Wiley Blackwell.
- Salisbury, S. K., Richardson, D. C., & Lantz, G. C. (1986). Partial maxillectomy and premaxillectomy in the treatment of oral neoplasia in the dog and cat. *Veterinary Surgery*, 15(1), 16–26.
- Sarowitz, B. N., Davis, G. J., & Kim, S. (2017). Outcome and prognostic factors following curative-intent surgery for oral tumours in dogs: 234 cases (2004 to 2014). *Journal of Small Animal Practice*, 58(3), 146–153.
- Schmidt, B. R., Glickman, N. W., Denicola, D. B., Gortari, A. E. De, & Knapp, D. W. (2001). Evaluation of piroxicam for the treatment of oral squamous cell carcinoma in dogs. *Journal of the American Veterinary Medical Association*, 218(11), 1783–1786.
- Séguin, B. (2012). Surgical treatment of tongue, lip and cheek tumors. In F. J. M. Verstraete (Ed.), *Oral and Maxillofacial Surgery in Dogs and Cats* (1st ed., pp. 431–449). London, UK: Saunders Elsevier.
- Smedley, R. C., Spangler, W. L., Esplin, D. G., Kitchell, B. E., Bergman, P. J., Bergin, I. L., & Kiupel, M. (2011). Prognostic markers for canine melanocytic neoplasms: a comparative

- review of the literature and goals for future investigation. *Veterinary Pathology*, 48(1), 54–72.
- Stebbins, K. E., Morse, C. . C., & Goldschmidt, M. H. (1989). Feline oral neoplasia: a ten-year survey. *Veterinary Pathology*, 26, 121–128.
- Théon, A. P., Rodriguez, C. O., & Madewell, B. R. (1997). Analysis of prognostic factors and patterns of failure in dogs with malignant oral tumors treated with megavoltage irradiation. *Journal of the American Veterinary Medical Association*, 210(6), 778–784.
- Thompson, K. G., & Dittmer, K. E. (2017). Tumors of Bone. In D. J. Meuten (Ed.), *Tumors in Domestic Animals* (5th ed., pp. 356–424). New York.
- Tunn, P., Kettelhack, C., & Dürr, H. R. (2009). Standardized Approach to the Treatment of Adult Soft Tissue Sarcoma of the Extremities. *Cancer Research*, 179, 211–228.
- Tuohy, J. L., Selmic, L. E., Worley, D. R., Ehrhart, N. P., & Withrow, S. J. (2014). Outcome following curative-intent surgery for oral melanoma in dogs: 70 cases (1998–2011). *Journal of the American Veterinary Medical Association*, 245(11), 1266–1273.
- Verstraete, F. J. M. (2005). Mandibulectomy and Maxillectomy. *Veterinary Clinics of North America: Small Animal Practice*, 35, 1009–1039.
- Wallace, J., Matthiesen, D. T., & Patnaik, A. K. (1992). Hemimaxillectomy for the treatment of oral tumors in 69 dogs. *Veterinary Surgery*, 21(5), 337–341.
- White, R. A. S. (1991). Mandibulectomy and maxillectomy in the dog : long term survival in 100 cases. *Journal of Small Animal Practice*, 32, 69–74.
- White, R. A. S., Gorman, N. T., Watkins, S. B., & Brearley, M. J. (1985). The surgical management of bone-involved oral tumours in the dog. *Journal of Small Animal Practice*, 26, 693–708.
- Williams, L. E., & Packer, R. A. (2003). Association between lymph node size and metastasis in dogs with oral malignant melanoma: 100 cases (1987–2001). *Journal of the American Veterinary Medical Association*, 222(9), 1234–1236.
- Wittekind, C., Compton, C. C., Greene, F. L., & Sobin, L. H. (2002). TNM residual tumor classification revisited. *Cancer*, 94(9), 2511–2516.

Anexos

Anexo I – Caracterização dos indivíduos da amostra utilizada no presente estudo

ID	Sexo	Idade	Dx	Localização	T	Invasão Óssea	TSM	Recidiva	Morte	Margens	Quimio	TC
1	f	0,5	SCC	maxilar rostral	2	Sim	720	Não	0	Limpas	Não	Sim
2	f	3	FS	maxilar caudal	4	Sim	72	Não	3	Limpas	Sim	Sim
3	m	15	MM	mandibular media	2	Sim	255	Sim	1	Contam.	Não	Não
4	m	3	FS	maxilar caudal	4	Sim	60	Não	1	Contam.	Sim	Sim
5	m	7	SCC	mandibular rostral	3	Não	820	Não	3	Limpas	Não	Não
6	f	10	SCC	maxilar caudal	2	Sim	720	Não	3	Limpas	Não	Sim
7	m	10	FS	maxilar rostral	3	Sim	180	Sim	1	Limpas	Não	Sim
8	m	21	SCC	mandibular caudal	3	Sim	15	Não	3	Contam.	Não	Sim
9	m	8	OS	maxilar caudal	1	Sim	115	Não	3	Limpas	Sim	Sim
10	f	8	OS	maxilar caudal	2	Não	270	Sim	1	Limpas	Não	Sim
11	m	13	SCC	maxilar caudal	3	Não	289	Sim	1	Limpas	Sim	Sim
12	m	14	MM	maxilar caudal	3	Sim	60	Não	3	Contam.	Sim	Sim
13	f	11	SCC	mandibular rostral	2	Sim	2	Não	3	Limpas	Não	Não
14	m	9	SCC	maxilar rostral	2	Sim	900	Não	3	Limpas	Não	Sim
15	f	8	SCC	mandibular rostral	1	Sim	720	Não	3	Contam.	Sim	Sim
16	m	12	OS	mandibular caudal	3	Não	92	Sim	1	Contam.	Sim	Sim
17	f	7,5	SCC	maxilar caudal	3	Não	15	Não	3	Contam.	Sim	Sim
18	m	12	MM	mandibular caudal	2	Sim	255	Não	1	Limpas	Não	Não
19	f	9	FS	mandibular media	1	Não	720	Não	0	Limpas	Não	Sim
20	f	10	MM	maxilar rostral	2	Não	720	Não	1	Limpas	Não	Sim

21	f	1	SCC	maxilar rostral	2	Sim	220	Não	0	Limpas	Não	Sim
22	f	10	MM	mandibular media	2	Não	298	Não	1	Limpas	Não	Sim
23	f	10	SCC	mandibular media	3	Sim	400	Não	3	Limpas	Não	Não
24	m	10	SCC	maxilar rostral	3	Sim	78	Sim	1	Contam.	Não	Sim
25	m	13	MM	maxilar caudal	4	Sim	84	Sim	1	Contam.	Não	Não
26	f	11	SCC	mandibular media	2	Não	365	Não	3	Limpas	Não	Não
27	f	7	FS	maxilar caudal	2	Sim	220	Sim	1	Contam.	Sim	Sim
28	m	14	OS	maxilar caudal	2	Sim	104	Não	3	Limpas	Não	Sim
29	m	8	MM	mandibular caudal	2	Sim	200	Não	1	Limpas	Não	Não
30	m	9	FS	mandibular rostral	2	Sim	431	Não	1	Limpas	Não	Não
31	m	12	MM	mandibular caudal	2	Sim	60	Sim	1	Contam.	Não	Não
32	m	17	MM	mandibular media	3	Sim	150	Sim	1	Contam.	Não	Sim
33	m	9	SCC	maxilar rostral	3	Não	690	Não	3	Contam.	Sim	Sim
34	m	12	SCC	mandibular rostral	2	Sim	688	Não	3	Limpas	Não	Não
35	m	7	MM	mandibular rostral	1	Sim	720	Não	0	Limpas	Sim	Sim
36	m	13	FS	mandibular caudal	2	Sim	122	Sim	1	Contam.	Sim	Não
37	m	7,5	OS	maxilar caudal	2	Não	158	Sim	1	Limpas	Sim	Sim
38	m	15	SCC	mandibular rostral	2	Sim	365	Não	3	Contam.	Não	Sim
39	m	7	SCC	maxilar rostral	2	Sim	28	Sim	1	Limpas	Sim	Sim
40	f	8	SCC	mandibular rostral	2	Sim	365	Não	0	Contam.	Não	Sim
41	m	1	FS	maxilar caudal	3	Não	90	Não	1	Limpas	Sim	Sim
42	f	11	OS	mandibular media	4	Não	32	Sim	1	Contam.	Não	Não
43	m	9	SCC	maxilar rostral	2	Sim	720	Não	3	Limpas	Não	Sim

Morte: 0 – Ainda vivo no fim do estudo; 1 – morte pela neoplasia; 3 – morte por causas não relacionadas. Margens: Contam. – Contaminadas